

#3
11/17/01
82

PATENT
69176

Attorney Docket No.

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

jc844 U.S. PTO
09/596001
06/16/00

Applicant(s): Biedermann et al.) CERTIFICATE OF MAILING BY "EXPRESS MAIL"
Application No.:) "Express Mail" Mailing Label Number
Filed: HEREWITH) EL 485 057 857 US
Title: NEW PIPERIZINYL-SUBSTITUTED) Date of Deposit June 16, 2000
PYRIDYLALKANE, ALKENE AND) I hereby certify that this paper or fee is b
ALKINE CARBOXAMIDES) deposited with the United States Postal Serv
Group Art Unit:) "Express Mail Post Office to Addressee" Serv
Examiner:) under 37 CFR §1.10 on the date indicated abo
and is addressed to the Commissioner of Pate
and Trademarks, Washington, D.C. 20231.
ED PRICE
(Typed or printed name of person mailing)
(Signature of person mailing)

TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY OF
FOREIGN PRIORITY DOCUMENT

Honorable Commissioner of Patents
and Trademarks
ATTENTION: Assistant Commissioner
for Patents
Washington, D.C. 20231

Dear Sir:

Enclosed herewith is a certified copy of the foreign
priority document, DE 19756236.1, filed 17 December 1997,
which is submitted to comply with 35 U.S.C. §119, in respect
of the above-identified application.

Respectfully submitted,

FITCH, EVEN, TABIN & FLANNERY

By

James P. Krueger

James P. Krueger
Registration No. 35,234

Date: June 16, 2000

FITCH, EVEN, TABIN & FLANNERY
120 S. LaSalle St., Suite 1600
Chicago, Illinois 60603
(312) 577-7000



Bescheinigung

Die Klinge Pharma GmbH in München/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Neue piperaziny substituierte Pyridylalkan-, alken- und alkin-carbonsäureamide"

am 17. Dezember 1997 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 12. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

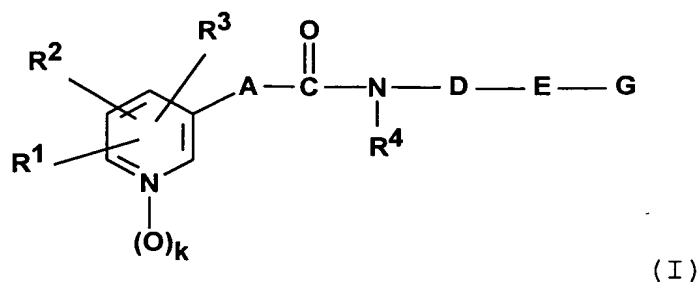
Im Auftrag

W. Wehner Wehner

Aktenzeichen: 197 56 236.1

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft neue piperazinylsubstituierte Pyridyl-alkan-, alken- und -alkincarbonsäureamide mit einem gesättigten, oder ein- oder mehrfach ungesättigten Kohlenwasserstoffrest in der Carbonsäuregruppierung gemäß der allgemeinen Formel (I)



sowie Verfahren zur Synthese dieser Verbindungen, diese enthaltende Arzneimittel und deren Herstellung, sowie deren therapeutische Verwendung, insbesondere als Zytostatika und Immunsuppressiva, beispielsweise bei der Behandlung oder Prophylaxe verschiedener Arten von Tumoren und Kontrolle von Immunreaktionen wie Auto-immunerkrankungen.

Neue piperazinylsubstituierte Pyridylalkan-, alken- und alkin-carbonsäureamide

Die Erfindung betrifft neue piperazinylsubstituierte Pyridylalkan-, -alken- und -alkincarbonensäureamide mit einem gesättigten, ein- oder mehrfach ungesättigten Kohlenwasserstoffrest im Carbonsäureteil, Verfahren zur Synthese dieser Verbindungen, diese enthaltende Arzneimittel und deren Herstellung, sowie deren therapeutische Verwendung, insbesondere als Zytostatika und Immunsuppressiva, beispielsweise bei der Behandlung oder Prophylaxe verschiedener Arten von Tumoren und Kontrolle von Immunreaktionen, beispielsweise von Autoimmunerkrankungen.

Es besteht ein dringender Bedarf an neuen Arzneistoffen bzw. Arzneimitteln für die zytostatische Therapie, welche nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern im Gegensatz zu vielen klassischen Cancerostatika verringerte Nebenwirkungen ausüben, wobei ein möglichst breites Spektrum an Tumoren einer Behandlung zugänglich gemacht werden soll. Darüber hinaus sollen wirksame Zytostatika für eine effizientere Therapie bereitgestellt werden. Derartige Wirkstoffe sollen bei den genannten Indikationen auch für eine Kombinationstherapie, sei es in Verbindung mit anderen Zytostatika oder mit Bestrahlung (z.B. Röntgen, radioaktiven Elementen wie Kobalt oder Linearbeschleunigern etc.), mit operativem Vorgehen, Wärmebehandlung usw. hervorragend geeignet sein.

Darüber hinaus besteht auf dem Gebiet der Tumorthherapie auch in anderer Hinsicht ein starker Bedarf an neuen Stoffen, beispielsweise zur Überwindung oder Vermeidung von Resistenzen, die im Idealfall auf der Basis neuer Wirkmechanismen die Palette der Cancerostatika bereichern.

Diese Aufgabe wurde durch die Schaffung der in den Ansprüchen im einzelnen definierten, piperazinsubstituierten Pyridylalkan-, -alken-, und -alkincarbonensäureamidderivate und diese enthaltende Arzneimittel sowie die Verwendung dieser Stoffe ggf. in Kombination mit anderen geeigneten Wirk- und Hilfsstoffen zur zytostatischen und immunsuppressiven Therapie oder Prophylaxe erfolgreich gelöst.

Es ist zwar bekannt, daß verschiedene, in spezifischer Weise substituierte Pyridinverbindungen oder Piperazinderivate pharmakologisch nützliche Eigenschaften aufweisen; diese liegen jedoch im Gegensatz zu den Wirkungen der erfindungsgemäßen Stoffe auf völlig verschiedenen Indikationsgebieten.

So werden in EP 0 210 782 ω -Pyridylalkan- bzw. -alkenamide mit antiallergischer Aktivität beschrieben, welche auf eine 5-Lipoxygenase inhibierende und antihistaminische Wirkung zurückgeführt wird, wobei die Amidkomponente dieser Stoffe einen Piperazin- oder Homopiperazinring enthält und der Pyridinring in 2-, 3- oder 4-Stellung verknüpft sein kann. Entsprechend überschneidende Stoffgruppen sind jedoch vom vorliegend beanspruchten erfindungsgemäßen Schutzzumfang ausgenommen.

Die JP 63.179.869 beschreibt weitere Pyridylamide, ω -Pyridylalkan- und -alkenamide als antiallergisch wirksame Substanzen, die einen substituierten Piperidinring in der Aminkomponente enthalten. Ähnlich strukturierte Stoffe sind in Chem. Pharm. Bull. 37, 100-105 (1989), sowie in J. Med. Chem. 1989, 583-593, mit ebensolchen Eigenschaften genannt.

Die Synthese und pharmakologische Bewertung von heterocyclischen Carboxamiden, die an einem Ende des Moleküls durch völlig unterschiedliche Heterocyclen, wie Thiophen, Chinolin, Indol, Benzimidazol oder Indazol wie auch Pyridin substituiert sein können, sind in J. Med. Chem., 1996, Seiten 4692 -4706 beschrieben. Im Unterschied zu den erfindungsgemäßen Stoffen besitzen jene publizierten Carboxamide eine gegen Psychosen gerichtete Aktivität. Darin wenige speziell genannte piperazinsubstituierte Pyridylcarbonsäureamide bzw. deren Formelgruppe sind gemäß den in den vorliegenden Ansprüchen angegebenen Bedeutungen vom vorliegenden Schutzzumfang der erfindungsgemäßen Stoffe per se nicht umfaßt, da sie anstelle des Strukturelements A eine Direktbindung aufweisen. Aufgrund der von der erfindungsgemäßen Indikation völlig verschiedenen Therapiemöglichkeit der bekannten Verbindungen auf dem Gebiet der Psychiatrie konnte nicht erwartet werden, daß die Stoffe der vorliegenden Erfindung die genannten cancerostatischen und immunsuppressiven Wirkungen aufweisen würden.

Pyridylharnstoffe, Pyridylthioharnstoffe und Pyridylcarbonamide, worin der Amidteil über eine arylsubstituierte Alkylkette mit einem Piperidinring oder Piperazinring verknüpft ist, werden beispielsweise in der EP-A-0 428 434 oder in der EP-A-0 512 902 als Antagonisten des Neurokininrezeptors und der Substanz P beschrieben. Darüber hinaus werden in der EP-A-0 479 601 Pyridyl(alkyl)carbonamide, Pyridyl(alkyl)sulfonamide und analoge Harnstoffe, worin der Amidteil über eine Alkylkette mit einem Piperidinring verbunden ist, als Wirkstoffe mit antiarrhythmischen Eigenschaften offenbart.

Weitere strukturell nahestehende Stoffe stellen die in der EP-A-0 330 026 beschriebenen Piperidinverbindungen dar. In dieser Publikation wurden jedoch konkret, abgesehen von einer einzigen, weiter untenstehend bezeichneten Verbindung, keine 3-Pyridylderivate bezeichnet bzw. entsprechend konkrete Beispiele offenbart. Diese bekannten Stoffe zeichnen sich durch eine Anticholinesterase-Wirkung, eine Antiamnesewirkung sowie gegen Hyperkinesie, senile Demenz, Manien und die Alzheimer'sche Krankheit gerichtete Aktivitäten aus.

In der WO 91/15 485 wird die Herstellung von Pyridin-3,5-dicarbonsäureestern und -amiden sowie deren Verwendung zur Behandlung von Tumorerkrankungen beschrieben. Diese Stoffe unterscheiden sich von den erfindungsgemäßen untenstehend definierten Stoffen in ganz wesentlichen Strukturmerkmalen, beispielsweise durch die Dicarboxylgruppierung am Pyridinring oder das Fehlen der Kohlenwasserstoffkette zwischen dem Pyridinring und der Amidgruppierung. Noch stärkere Strukturunterschiede weisen die in der WO 89/07 443 offenbarten Verbindungen in Form von optisch reinem R(-)-Niguldipin und weiteren analogen Dihydropyridinen mit zytotoxischer Wirksamkeit aus. Im Vergleich zu diesen bekannten Verbindungen weisen die erfindungsgemäßen Stoffe jedoch unerwarteterweise trotz der starken strukturellen Unterschiede eine bessere Wirksamkeit und ein breiteres Wirkspektrum auf.

In den internationalen PCT-Patentanmeldungen WO 95/10516, WO-96/31477, WO 96/31478 oder beispielsweise in der WO 95/10515 sind tricyclische Amidverbindungen beschrieben, die eine anti-proliferative Aktivität besitzen. Alle diese darin beschriebe-

nen Stoffe zeichnen sich dadurch aus, daß sie als pharmakophore Gruppe zwingend ein tricyclisch anelliertes Ringsystem mit mindestens einem Stickstoffatom, z.B. das 6,11-Dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridinyl-Ring-system besitzen müssen, wobei der diesem tricyclisch anellierten System entgegengesetzte Molekülteil außergewöhnlich variabel ist und eine unter zahlreichen Substitutionsmöglichkeiten angegebene Pyridylsubstitution eine von vielen Variationsmöglichkeiten darstellt. Ein weiterer bedeutsamer Unterschied in der Substitution dieser Moleküle im Vergleich zu den erfindungsgemäßen Stoffen ist in dem Fehlen des vorliegenden Strukturelements D zu sehen, d.h. die beiden gegenüber befindlichen Heterocyclen sind direkt über die Carboxygruppe ohne dazwischen befindliche Alkylenkette verknüpft.

Ein weiterer wesentlicher Unterschied der erfindungsgemäßen Stoffe im Vergleich zu diesen tricyclischen Verbindungen ist in der vorliegend zwingend vorhandenen, endständigen 3-Pyridylsubstitution zu erkennen. Die erfindungsgemäß erforderliche Anwesenheit dieses heterocyclischen Ringes wie auch der speziellen Verknüpfung in der Stellung 3 gemäß erfindungsgemäßer Substitution im Gegensatz zu den vorstehenden erwähnten antiproliferativen Verbindungen des Standes der Technik gibt einen Hinweis darauf, daß diese 3-Pyridylgruppe ein bedeutsamer Faktor für die Antitumorwirkung ist.

In der Tat decken die erfindungsgemäßen Stoffe ein von den aus den genannten PCT/WO-Publikationen mit jenem zwingend vorhandenen tricyclisch anellierten Ringsystem davon verschiedenes Tumorspektrum ab. In den genannten PCT/WO-Publikationen des Standes der Technik ist lediglich von einer Behandlungsmöglichkeit bei Tumoren die Rede, die im Zusammenhang mit einer potentiellen Hemmung der Farnesylproteintransferase stehen, wobei dieser Mechanismus bei der Expression von aktiviertem Ras-Onkogen greift. Im Gegensatz dazu sind die erfindungsgemäßen Stoffe mit der erfindungsgemäß erforderlichen 3-Pyridylsubstitution nicht auf die Therapie derartiger Tumorzellen mit abnormer Produktion von Ras-Onkogen beschränkt; vielmehr erstrecken sich die erfindungsgemäßen Therapiemöglichkeiten mit den neuen Stoffen auf die Bekämpfung zahlreicher anderer Tumorarten mit unterschied-

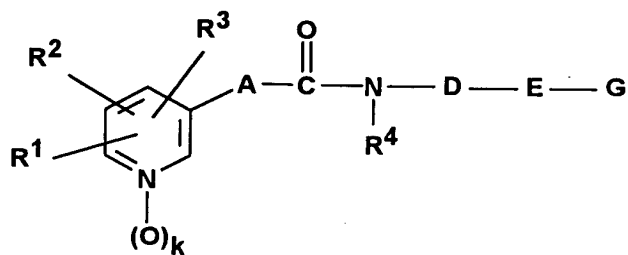
lichen Entstehungsmechanismen wie auch auf immunsuppressive Behandlungsmöglichkeiten, wie von Autoimmunerkrankungen.

Im Lichte des Standes der Technik war der Befund, wonach die Stoffe gemäß der untenstehend definierten allgemeinen Formel (I) mit den speziellen Substitutionen überlegene pharmakologische Aktivitäten aufweisen, die sie ganz besonders zur Therapie von anormem Zellwachstum wie z. B. Tumorerkrankungen über ein breites antiproliferatives Spektrum bestens geeignet machen, nicht zu erwarten. Ebenso ist der pharmakologische Befund als unerwartet zu bewerten, wonach die erfindungsgemäßen Stoffe neben der zytostatischen Wirksamkeit, insbesondere bei unterschiedlichem Tumorspektrum auch immunsuppressive, darüber hinaus auch günstige abortive Eigenschaften ohne schädlichen mutagenen Effekt aufweisen.

Strukturell nahestehende Pyridylverbindungen, worin anstelle des Piperazinringes ein cyclischer, nichtaromatischer heterocyclischer Ringrest mit lediglich einem Ringstickstoffatom und ggf. einem zusätzlichen Ringsauerstoffatom, vorzugsweise ein Piperidinylnrest eingebaut ist, sowie ihre Verwendung insbesondere als Zytostatika, sind Gegenstand der älteren, bisher nicht publizierten Patentanmeldungen P 196 24 704.7-44, P 196 24 668.7-41 sowie P 196 24 659.8-44.

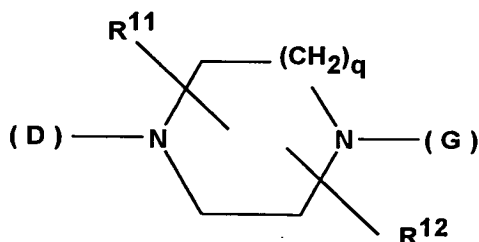
Gegenüber diesen älteren, nicht vorveröffentlichten Stoffen ist somit das wichtigste Unterscheidungsmerkmal der erfindungsgemäßen neuen Verbindungen das Strukturmerkmal E, das vorliegend stets insbesondere das Piperazin oder Hexahydro-1,4-diazepin darstellt.

Diese neuen piperazinylsubstituierten Pyridylcarbonsäureamide entsprechen der folgenden allgemeinen Formel:



(I)

worin das Strukturelement E die folgende Bedeutung aufweist:



wobei q 1, 2 oder 3 bedeutet und somit der N-heterocyclische Ring Piperazin, Hexahydro-1,4-diazepin oder Octahydro-1,4-azocin darstellen kann.

Die Bedeutungen der übrigen Substituenten und die bevorzugten Ausgestaltungen der unter die allgemeine Formel fallenden erfindungsgemäßen Verbindungsgruppen wie auch besonders bevorzugte Endprodukte sind in den Ansprüchen 1 - 7 im einzelnen definiert.

Die Verbindungen der Formel (I), welche die Endprodukte darstellen, können gegebenenfalls als cis- und trans-Isomere, E- und Z-Isomere auftreten, beispielsweise dann, wenn A ein Cyclopropanring ist oder D eine oder mehrere Doppelbindungen enthält. Gegenstand der Erfindung sind sowohl die reinen Isomeren wie auch ihre Mischungen. Weiter können die Verbindungen der Formel (I) ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und demzufolge in Form verschiedener optischer Isomere (Enantiomere, Diastereomere) auftreten. Die Erfindung schließt

alle optischen Isomere und ihre racemischen oder nichtracemischen Mischungen mit ein. Schließlich können Verbindungen der Formel (I) als endo/exo-Isomere auftreten, falls das Ringsystem E bicyclisch ist. Die reinen endo- und exo-Isomeren sowie ihre Mischungen sind von der Erfindung ebenfalls mitumfaßt.

Verbindungen der Formel (I), in denen G ein heterocyclischer aromatischer Ring ist oder in einem anellierten Ringsystem einen solchen enthält, können ggf. als Tautomere vorliegen, wenn dieser heterocyclische Ring durch freie Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppen substituiert ist. In diesem Fall schließt die Erfindung alle tautomeren Formen mit ein.

Gegenstand der Erfindung sind weiter pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren. Bevorzugte Beispiele für Additionssalze mit geeigneten anorganischen Säuren sind Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Sulfate und Phosphate. Additionssalze organischer Säuren sind bevorzugt Acetate, Benzotate, Citrate, Fumarate, Gluconate, Malate, Maleate, Methansulfonate, Lactate, Oxalate, Succinate, Tartrate und Toluolsulfonate.

Verbindungen der Formel (I) sowie ihre Säureadditionssalze können ggf. auch als Hydrate oder andere Solvate vorliegen. Die Erfindung schließt solche Hydrate und Solvate mit ein.

In den Verbindungen der Formel (I) haben die Definitionen für die Atome oder Atomgruppen bevorzugt die folgenden Bedeutungen:

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod;

Alkyl kann geradkettig oder verzweigt sein und bedeutet vorzugsweise einen C₁-C₆-Alkylrest, insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, Cyclopropylmethyl-, Pentyl-, Isopentyl-, tert-Pentyl-, Neopentyl-, Cyclopropylethyl-, Cyclobutylmethyl- oder Hexylgruppe.

Alkylen bedeutet beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen, Heptamethylen, Octamethylen, Nonamethylen oder Decamethylen.

Alkenyl bedeutet vorzugsweise C_3 - C_6 -Alkenyl und kann geradkettig oder verzweigt sein und vorzugsweise eine Allyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 2-Pentenyl-, 4-Pentenyl-, 2-Methyl-2-butenyl-, 3-Methyl-2-butenyl-, 2-Hexenyl-, 5-Hexenyl-, 4-Methyl-3-pentenyl- oder 2,2-Dimethyl-3-butenylgruppe bedeuten.

Alkenylen bedeutet beispielsweise Ethenylen, Propenylen, Butenylen, Pentenylen, Hexenylen, Hexadienylen, Heptenylen, Octenylen, Nonenylen oder Decenylen.

Alkynyl bedeutet vorzugsweise C_2 - C_6 -Alkynyl, das geradkettig oder verzweigt sein und vorzugsweise eine Ethinyl-Propargyl-, 2-Butinyl-, 3-Butinyl-, 4-Pentinylnyl-, 5-Hexinyl- oder 4-Methyl-2-pentinylnylgruppe bedeuten kann.

Alkinylen bedeutet beispielsweise Propinylen, Butinylen, Pentinylen, Hexinylen, Hexeninylen, Heptinylen, Octinylen, Noninylen oder Decinylen.

Cycloalkyl ist vorzugsweise ein C_3 - C_8 -Cycloalkylrest, insbesondere eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl- oder Cyclooctylgruppe.

Hydroxyalkyl enthält eine Hydroxylgruppe in einem der vorstehend genannten Alkylreste, insbesondere in einem C_1 - C_6 -Alkylrest, wobei unter den C_1 - C_6 -Hydroxyalkylresten der Hydroxymethyl- und der Hydroxyethylrest bevorzugt sind.

Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy enthalten neben dem Sauerstoffatom eine der vorstehend genannten bevorzugten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Alkenyl- bzw. C_3 - C_6 -Alkynylgruppen. Besonders bevorzugte Gruppen dabei sind die Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-, tert-Butoxy-, Allyloxy- und Propargyloxygruppe.

Ganz oder teilweise durch Fluor ersetzttes Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, ist beispielsweise Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy.

Alkylthio, Alkenylthio, Alkinylthio enthalten neben dem Schwefelatom eine der vorstehend bevorzugt genannten C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkinylgruppen. Bevorzugte Gruppen darunter sind die Methylthio-, Ethylthio-, Isopropylthio- und tert-Butylthiogruppe.

C₃-C₈-Cycloalkyloxy und C₃-C₈-Cycloalkylthio stellen bevorzugte Cyclopentyloxy- und Cyclopentylthio- bzw. Cyclohexyloxy- und Cyclohexylthioreste dar.

Alkanoyloxygruppen enthalten neben dem Sauerstoffatom bevorzugt eine aliphatische Acylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Darunter bevorzugte Alkanoyloxygruppen sind die Acetoxy-, Propionyloxy- und Pivaloyloxygruppe.

Alkoxycarbonylgruppen, in bevorzugter Weise C₂-C₇-Alkoxycarbonylgruppen enthalten neben der Carbonylgruppe eine der vorstehend erwähnten Alkoxygruppen, insbesondere die C₁-C₆-Alkoxygruppen. Bevorzugte Alkoxycarbonylgruppen sind die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Isobutoxycarbonyl- und tert-Butoxycarbonylgruppe.

Alkoxycarbonyloxygruppen enthalten neben dem Sauerstoffatom in bevorzugter Weise einen der vorstehend erwähnten C₂-C₇-Alkoxycarbonylreste. Darunter bevorzugte Alkoxycarbonylgruppen sind die Methoxycarbonyloxy-, Ethoxycarbonyloxy-, Isopropoxycarbonyloxy-, Isobutoxycarbonyloxy- und tert-Butoxycarbonylgruppe sowie die Allyloxycarbonyloxygruppe.

Alkylaminocarbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonylgruppen, bevorzugt C₃-C₁₃-Dialkylaminocarbonylgruppen enthalten außer der Carbonylgruppe einen Alkylamino- bzw. -Dialkylaminorest, deren Alkylgruppen, insbesondere die C₁-C₆-Alkylgruppen der vorstehenden Erläuterung entsprechen. Bevorzugte Gruppen sind die Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl- und Diisopropylaminocarbonylgruppe.

Aminogruppe der Formel NR^5R^6 bedeutet außer der unsubstituierten Aminogruppe eine der nachstehend erwähnten Alkylaminogruppen, insbesondere C_1 - C_6 -Alkylaminogruppen bzw. Dialkylaminogruppen, insbesondere Di- $(\text{C}_1$ - C_6 -alkyl)aminogruppen

Alkylamino enthält insbesondere eine der vorstehend genannten C_1 - C_6 -Alkylgruppen. Bevorzugte Gruppen sind die Methylamino-, Ethylamino-, Propylamino-, Isopropylamino-, Butylamino-, und die tert-Butylaminogruppe.

Der bevorzugte Di- $(\text{C}_1$ - C_6 -alkyl)aminorest trägt am Stickstoffatom zwei gleiche oder verschiedene der vorstehend genannten C_1 - C_6 -Alkylgruppen. Bevorzugte Gruppen sind die Dimethylamino-, Diethylamino-, Dipropylamino-, Diisopropylamino-, Isopropylmethylamino-, Dibutylamino- oder tert-Butyl-methylaminogruppe.

Acyl, insbesondere C_1 - C_6 -Acyl bedeutet den Rest einer aliphatischen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Carbonsäure. Bevorzugte Acylreste sind die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Acryloyl-, Butyryl-, Isobutyryl-, Methacryloyl-, Cyclopropylcarbonyl-, Pentanoyl-, Pivaloyl-, Cyclobutylcarbonyl-, Hexanoyl- und Dimethylacryloylgruppe.

Alkansulfonyl, insbesondere C_1 - C_6 -Alkansulfonyl ist vorzugsweise die Methansulfonyl-, Ethansulfonyl-, Propansulfonyl-, Butansulfonyl-, Pentansulfonyl- oder Hexansulfonylgruppe.

Gesättigte oder ungesättigte, vorzugsweise vier- bis achtgliedrige Heterocyclen mit ein oder zwei Heteroatomen sind beispielsweise Azetidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Pyrrolidin, Tetrahydropyran, Tetrahydropyridin, Piperidin, Tetrahydroazepin, Hexahydroazepin, Octahydroazocin, Pyrazolidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Thiomorpholin-1,1-dioxid, Hexahydrodiazepin oder Hexahydrooxazepin.

Bevorzugte monocyclische aromatische fünf- oder sechsgliedrige Heterocyclen mit ein bis drei Heteroatomen sind beispielsweise Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl.

Anellierte bi- und tricyclische aromatische oder partiell hydrierte carbocyclische Ringsysteme mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring sind vorzugsweise Benzocyclobutyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Biphenylenyl, Fluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Phenanthryl, Dihydrophenanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocyclooctenyl oder Tetrahydrodibenzocyclooctenyl. Unter partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen sind auch deren Mono- oder Dioxo-Derivate zu verstehen, also beispielsweise die Reste des Indanons, Tetralons, Anthrons, Anthrachinons, Fluorenons, Phenanthrons, Dibenzocycloheptenons, Dihydrodibenzocycloheptenons oder Tetrahydrodibenzocyclooctenons.

Anellierte bi- und tricyclische aromatische oder partiell hydrierte heterocyclische Ringsysteme mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring sind beispielsweise Imidazothiazolyl, Benzofuryl, Dihydrobenzofuryl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzooxazolyl, Benzoisoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzofurazanyl, Benzothiadiazolyl, Benzo-triazolyl, Oxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Isothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Pyrazolopyridyl, Thienopyrimidinyl, Chromanyl, Benzopyranyl, Chinolyl, Isochinolyl, Dihydrochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Benzodioxanyl, Chinoxalanyl, Chinazolinyl, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Tetrahydrocarbazolyl, Pyridoindolyl, Acridinyl, Phenanthridinyl, Dihydrophenanthridinyl, Dibenzoisochinolinyl, Dihydrodibenzoisochinolinyl, Phenothiazinyl, Dihydrodibenzooxepinyl, Benzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Octahydrodibenzothiepinyl, Dibenzoozepinyl, Dihydrodibenzoozepinyl, Octahydrodibenzo-azepinyl, Benzocycloheptapyridyl, Dihydrobenzocycloheptapyridyl, Pyridobenzoazepinyl, Dihydropyridobenzoazepinyl, Dihydropyridobenzodiazepinyl, Dihydrodibenzooxazepinyl, Dihydropyridobenzooxepinyl, Dihydropyridobenzooxazepinyl, Dihydrodibenzo-thiazepinyl oder Dihydropyridobenzothi-azepinyl.

Ferner sind unter partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen auch deren Mono- oder Dioxo-Derivate bzw. gegebenenfalls deren mögliche Tautomere zu verstehen, also beispielsweise die

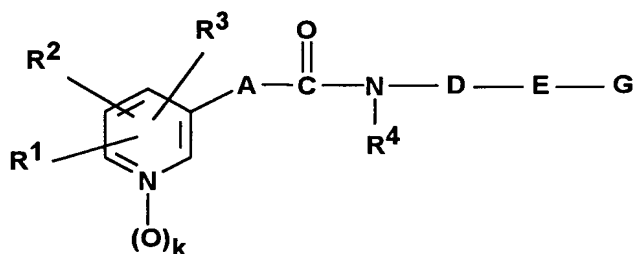
Reste des Indolinons, Isatins, des Benzooxazolons bzw. seines Tautomeren Hydroxybenzooxazol, von Benzoisoxazol, Benzothiazolon, Benzoisothiazolon und Benzoimidazol bzw. ihre entsprechenden Tautomeren Hydroxybenzoisoxazol, Hydroxybenzothiazol, Hydroxybenzoisothiazol und Hydroxybenzoimidazol, sowie Indazolinon, Oxazolopyridinone, Thiazolopyridinone, Pyrazolopyridinone und Imidazopyridinone bzw. ihre entsprechenden Tautomeren Hydroxyoxazolopyridin, Hydroxythiazolopyridin, Hydroxypyrazolopyridin und Hydroxyimidazopyridin, die Reste aus der Reihe Chromanon, Chromon, Chinolinon, Dihydrochinolinon, Tetrahydrocarbazolon, Acridon, Phenanthridon, Benzoisochinolinon, Dihydrodibenzoxepinone, Benzocycloheptathiophenone, Dihydrothienobenzo-thiepinone, Dihydrodibenzothiepinone, Dihydrodibenzoazepinone, Benzocycloheptapyridinone, Dihydropyridobenzoazepinone, Dihydropyridobenzodiazepinone, Dihydropyridobenzooxazepinone, Dihydrodibenzothiazepinone und der Dihydropyridobenzothiazepinone.

Gesättigte oder ungesättigte monocyclische, vier- bis achtgliedrige Heterocyclen (als Gruppe **NR¹³R¹⁵**), die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O, enthalten können, sind beispielsweise das Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, (1H)-Tetrahydropyridin, Hexahydroazepin, (1H)-Tetrahydroazepin, Octahydroazocin, Pyrazolidin, Piperazin, Hexahydrodiazepin, Morpholin, Hexahydrooxazepin, Thiomorpholin oder das Thiomorpholin-1,1-dioxid.

Gesättigte oder ungesättigte bi- oder tricyclische, anellierte oder überbrückte Heterocyclen mit 8 bis 16 Ringatomen (als Gruppe **NR¹³R¹⁵**), die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O, sind beispielsweise das 5-Aza-bicyclo[2.1.1]hexan, 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]heptan, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan, 2,5-Diazabicyclo[2.2.2]octan, 9-Aza-bicyclo[3.3.1]nonan, Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroisochinolin, (1H)-Tetrahydrochinoxalin, (4H)-Dihydrobenzoxazin, (4H)-Dihydrobenzothiazin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[c]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]aze-

pin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]-thiazepin, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol, (10H)-Dihydroacridin, (10H)-Dihydrophenanthridin, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanon, (10H)-Phenoxazin, (10H)-Phenothiazin, (5H)-Dibenzazepin, (5H)-Dihydrodibenzazepin, (5H)-Octahydrodibenzazepin, Dihydrobenzo[d,e]isochinolin, (5H)-Dihydrodibenzodiazepin, (5H)-Benzo[b]pyrido[f]azepin, (5H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[f]azepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]oxazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]thiazepin, (5H)-Tetrahydrodibenzoazocin, (11H)-Dihydrobenzo[e]pyrido[b]-1,4-diazepin-6-on, (11H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[e]-1,4-diazepin-5-on.

Konkret betrifft die Erfindung neue piperazinyllsubstituierte Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin
R¹ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Aminocarbonyl, Carboxy,

gesättigten, ein- oder mehrfach ungesättigten, verzweigt- oder geradketigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffresten wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder Cycloalkyl,

Aryl wie Phenyl oder Heteroaryl wie Pyridyl,

Alkoxy-, Cycloalkyloxy, Alkenyloxy- oder Alkynyloxy- oder Aralkyloxy wie der Benzyloxygruppe, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkanoyloxy, Alkoxy-carbonyloxy, Alkylthio, Cycloalkylthio, Alkenylthio, Alkynylthio, Aryl-oxy wie Phenoxy, Heteroaryloxy wie Pyridy-

loxy, Arylthio wie Phenylthio, Heteroarylthio wie Pyridylthio,

Trifluormethyl,

Hydroxyalkyl,

NR^5R^6 , wobei

R^5 und R^6 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffresten wie Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, oder Aryl wie Phenyl und Aralkyl wie Benzyl;

R^2 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, gesättigten Kohlenwasserstoffresten wie Alkyl, oder halogenierten Kohlenwasserstoffresten wie Trifluormethyl, Hydroxy, Alkoxy, Aralkyloxyresten wie Benzyloxy, sowie Alkanoyloxy,

wobei R^1 und R^2 gegebenenfalls in dem Falle, daß sie unmittelbar zueinander benachbart sind, eine Brücke bilden, die ausgewählt ist aus

$-(\text{CH}_2)_4-$ und $-(\text{CH}=\text{CH})_2-$ und $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{O}-$, wobei

R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff und Alkylresten;

R^3 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, gesättigten Kohlenwasserstoffresten wie Alkyl, oder halogenierten Kohlenwasserstoffresten wie Trifluormethyl, oder Hydroxyalkyl;

R^4 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Hydroxy, oder ein- oder mehrfach ungesättigten, verzweigt- oder geradkettigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffresten wie Alkyl, Alkenyl, Alkinyl oder Cycloalkyl, Alkoxy und Aralkyloxy wie Benzyloxy;

k ist 0 oder 1,

A ausgewählt ist aus

Alkylen, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste wie Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Halogen wie Fluor, oder Aryl wie Phenyl substituiert ist,

Alkylen, worin eine Methyleneneinheit durch O, S, NR^9 , CO, SO oder SO_2 isoster ersetzt ist, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann und in NR^9 der Rest R^9 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Acyl oder Alkansulfonyl;

Cycloalkylen wie 1,2-Cyclopropylen;

Alkenylen, das gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl;

Alkadienylen, das gegebenenfalls ein- bis zweifach substituiert ist durch Alkyl, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl, 1,3,5-Hexatrienylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Alkyl, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl, und

Ethinylen;

D ausgewählt ist aus

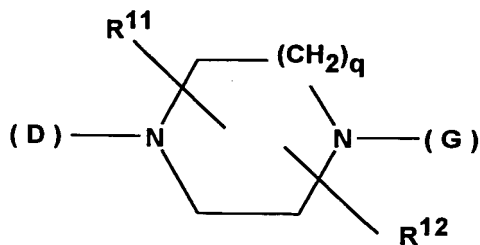
Alkylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch Alkyl, Hydroxy, oder Alkoxy;

Alkenylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch Alkyl, Hydroxy, oder Alkoxy;

Alkinylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch Alkyl, Hydroxy, oder Alkoxy, sowie

Alkylen, Alkenylen oder Alkinylen, worin jeweils ein bis drei Methyleneneinheiten durch O, S, NR^{10} , CO, SO oder SO_2 isoster ersetzt sind, wobei
 R^{10} die gleiche Bedeutung wie R^9 aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist;

E



bedeutet, wobei

q 1, 2 oder 3 bedeutet;

R^{11} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy, oder Alkoxycarbonyl und

R^{12} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl oder einer zu einem Stickstoffatom unmittelbar benachbarte Oxogruppe, oder

R^{11} und R^{12} gegebenenfalls zusammen eine Alkylenbrücke unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems bilden;

G ausgewählt ist aus $G1$, $G2$, $G3$, $G4$ oder $G5$, wobei

G^1



($G1$)

bedeutet, wobei

r die Bedeutung 0 bis 3 aufweist,

s 0 oder 1 ist;

R^{13} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl; gesättigten oder ungesättigten, vier- bis achthgliedrigen Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O; Benzyl, Phenyl; monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen

Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

R¹⁴ weist die gleiche Bedeutung wie **R¹³** auf, ist aber davon unabhängig ausgewählt;

R¹⁵ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, Aralkyl wie Benzyl oder Aryl wie Phenyl,

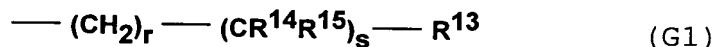
monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über

einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

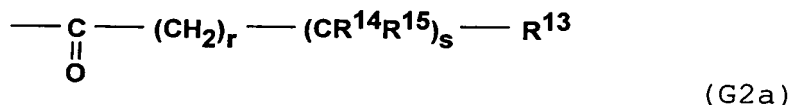
mit Ausnahme von Verbindungen, in denen **G** die Bedeutung



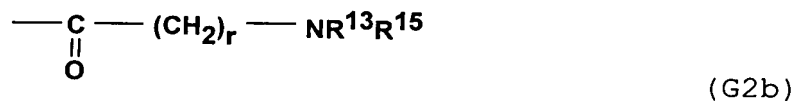
in dem Falle aufweist, daß die folgenden Substituenten gleichzeitig

- R¹³** Pyridyl oder (ggf. Halogen-, Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethyl-substituiertes) Phenyl,
R¹⁴ Wasserstoff oder ggf. mit Halogen-, Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, und
R¹⁵ Wasserstoff bedeuten, und
A Alkylen, ggf. substituiertes Ethenylen oder Butadienylen,
D Alkylen oder Alkenylen sowie
E Piperazin oder Homopiperazin und
s = 1 darstellen;

G² ausgewählt ist aus



oder



wobei **r** und **s** sowie die Substituenten **R¹³** bis **R¹⁵** die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung



auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus

gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome

enthalten können, ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O, oder

gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierten oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O;

G³ die Bedeutung $\text{—SO}_2\text{—(CH}_2\text{)}_r\text{—R}^{13}$ (G3)

aufweist, wobei r und R^{13} die vorstehende Definition haben,

G⁴ die Bedeutung



aufweist, wobei Ar^1 und Ar^2 unabhängig voneinander ausgewählt sein können aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl;

G⁵ die Bedeutung —COR^{16} (G5)

aufweist, wobei

R^{16} ausgewählt ist aus Trifluormethyl, Alkoxy, Alkenyloxy, und Aralkyloxy wie Benzyloxy,

wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , Ar^1 und Ar^2 bzw. in dem Ringsystem $\text{—NR}^{13}\text{R}^{15}$ unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus

Halogen, Cyano, Alkyl, Halogenalkyl wie Trifluormethyl, Cycloalkyl, Aryl wie Phenyl, Arylalkyl wie Benzyl; Hydroxy, Hydroxyalkyl, Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem Alkoxy, Aralkyloxy wie Benzyloxy, Aryloxy wie Phenoxy; Mercapto, Alkylthio, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkenyl, Alkoxy-carbonyl, Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl, Nitro, Ami-

no, Monoalkylamino, Dialkylamino und im Falle zweier benachbarter Reste am aromatischen Ring auch Methylendioxy, und

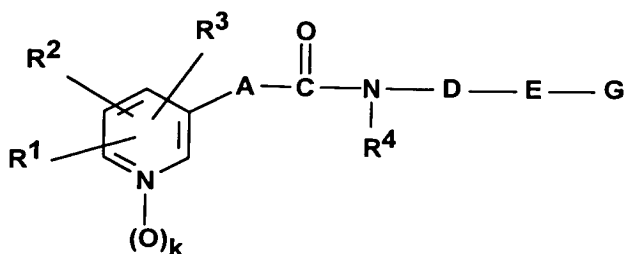
wobei Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in den Gruppen **G¹**, **G²** und **G³** durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, die aus Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl, Amino, Monoalkylamino und Dialkylamino ausgewählt sind;

deren cis- und trans-Isomere, E- und Z-Isomere, insbesondere in dem Falle, daß A ein Cyclopropanring ist oder D eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, einschließlich der Enantiomeren, Diastereomeren und sonstiger Isomeren sowie ihrer racemischen oder nicht-racemischen Mischungen und die entsprechenden endo- und exo-Isomere für den Fall, daß das Ringsystem E bicyclisch ist;

deren Tautomere;

deren Säureadditionssalze einschließlich ihrer Hydrate und Solvate.

Ferner betrifft die Erfindung bevorzugt Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamide der Formel (I)



(I)

worin die Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, Benzyloxy, C₁-C₇-Alkanoyloxy, C₂-C₇-Alkoxycarbonyloxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₃-C₆-Alkenylthio, C₃-C₆-Alkynylthio, C₃-C₈-Cycloalkyloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl-

thio, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C₂-C₇-Alkylaminocarbonyl, C₃-C₁₃-Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Pyridyloxy, Pyridylthio, und NR⁵R⁶, wobei

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, Benzyl und Phenyl;

R² ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Benzyloxy und C₁-C₇-Alkanoyloxy; R¹ und R² bilden, wenn sie benachbart sind, gegebenenfalls eine Brücke, ausgewählt aus -(CH₂)₄- und -(CH=CH)₂- oder -CH₂O-CR⁷R⁸-O-, wobei

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff und C₁-C₆-Alkyl;

R³ ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl und C₁-C₆-Hydroxyalkyl;

R⁴ ist ausgewählt aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy und Benzyloxy;

k ist 0 oder 1,

A ist ausgewählt aus C₁-C₆-Alkylen, gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, oder Phenyl,

C₂-C₆-Alkylen, in denen eine Methyleneinheit isoster ersetzt ist durch O, S, NR⁹, CO, SO oder SO₂, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht zur Amidgruppe benachbart sein kann und in NR⁹ der Rest R⁹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Acyl oder C₁-C₆-Alkansulfonyl,

1,2-Cyclopropylen,

C₂-C₆-Alkenylen, gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Cyan oder Phenyl,

C₄-C₆-Alkadienylen, gegebenenfalls ein- bis zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl;

1,3,5-Hexatrienylen, gegebenenfalls substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl, und

Ethinylen

D ausgewählt ist aus C₂-C₁₀-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, oder C₁-C₆-Alkoxy;

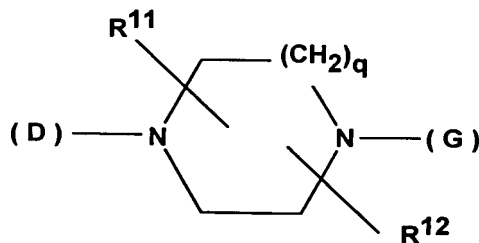
C₄-C₁₀-Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, oder C₁-C₆-Alkoxy;

C₄-C₁₀-Alkinylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, oder C₁-C₆-Alkoxy; sowie

C₂-C₁₀-Alkylen, C₄-C₁₀-Alkenylen oder C₄-C₁₀-Alkinylen, in denen ein bis drei Methylenheiten isoster ersetzt sind durch O, S, **NR¹⁰**, CO, SO oder SO₂, wobei

R¹⁰ die gleiche Bedeutung wie **R⁹** aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist;

E



bedeutet, wobei

q die Bedeutung 1, 2 oder 3 aufweist;

R¹¹ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy,
oder C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl und

R¹² ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder eine zu einem Stickstoffatom
benachbarte Oxogruppe, oder **R¹¹** und **R¹²** gegebenenfalls zu-
sammen eine C₁-C₃-Alkylenbrücke unter Ausbildung eines
bicyclischen Ringsystems bilden;

G ist ausgewählt aus G₁, G₂, G₃, G₄ oder G₅, wobei

G₁
$$\text{---} (\text{CH}_2)_r \text{---} (\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_s \text{---} \text{R}^{13}$$
 (G₁)
darstellt, und

r die Bedeutung 0 bis 3 aufweist,

s 0 oder 1 ist und

R¹³ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl,
C₃-C₈-Cycloalkyl;
gesättigten oder ungesättigten, vier- bis achtgliedrigen
Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten kön-
nen, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O;
Benzyl, Phenyl;
monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen
Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten kön-
nen, welche ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O
und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe ge-
bunden sind;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder parti-
ell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16
Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei
die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder ei-

nen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;
 anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

R¹⁴ die gleiche Bedeutung wie **R¹³** aufweist, jedoch davon unabhängig ausgewählt ist;

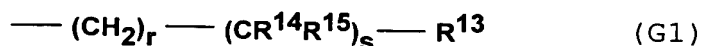
R¹⁵ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl, monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, die aus N und/oder S und/oder O ausgewählt und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann,

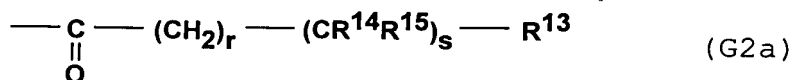
wobei **G** in Form von **G¹** nicht die Bedeutung



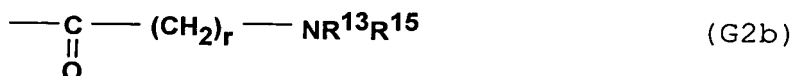
in dem Falle aufweisen kann, daß die folgenden Substituenten gleichzeitig

- R¹³** Pyridyl oder ggf. durch Halogen, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl,
R¹⁴ Wasserstoff oder ggf. mit Halogen-, Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl und
R¹⁵ Wasserstoff bedeuten, und
A Alkylen, ggf. substituiertes Ethenylen oder Butadienylen,
D Alkylen oder Alkenylen sowie
E Piperazin oder Homopiperazin sowie
s = 1 darstellen;

G² ausgewählt ist aus



oder



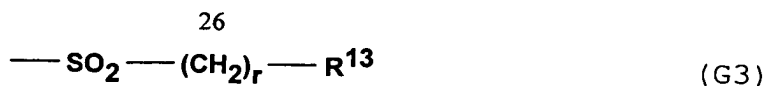
worin **r** und **s** sowie die Substituenten **R¹³** bis **R¹⁵** die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung



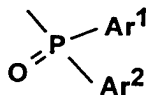
auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, der ausgewählt ist aus

gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O, oder

gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierten oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O;

G³

bedeutet, worin r und R^{13} die vorstehende Bedeutung aufweisen,

G⁴

(G4)

bedeutet, wobei Ar^1 und Ar^2 unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind;

G⁵

bedeutet, worin R^{16} ausgewählt ist aus Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, und Benzoyloxy,

wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , Ar^1 und Ar^2 bzw. in dem Ringsystem $\text{---NR}^{13}\text{R}^{15}$ unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, die ausgewählt sind aus

Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzoyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzoyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und, für zwei benachbarte Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und wobei

Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in den Gruppen G^1 , G^2 und G^3 durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzoyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl-amino);

deren cis- und trans-Isomere, E- und Z-Isomere, insbesondere in dem Falle, daß A ein Cyclopropanring ist oder D eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, einschließlich der Enantiomeren, Diastereomeren und sonstiger Isomeren sowie ihrer racemischen oder nichtracemischen Mischungen; und die entsprechenden endo- und exo-Isomere für den Fall, daß das Ringsystem E bicyclisch ist;

deren Tautomere; sowie

deren Säureadditionssalze einschließlich ihrer Hydrate und Solvate.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Benzyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₅-Alkanoyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₂-C₅-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C₂-C₅-Alkylaminocarbonyl, C₃-C₉-Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Pyridyloxy, und NR⁵R⁶, wobei

R⁵ und **R⁶** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff und C₁-C₆-Alkyl;

R² ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

R³ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen und C₁-C₆-Alkyl;

R⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy und Benzyloxy;

k die Bedeutung 0 oder 1 aufweist,

A ausgewählt ist aus

C₁-C₆-Alkylen, das gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Fluor oder Phenyl,

C₂-C₆-Alkylen, worin eine Methyleneneinheit isoster durch O, S, **NR**⁹, CO oder SO₂ ersetzt ist, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann und in **NR**⁹ der Rest **R**⁹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Acyl oder Methansulfonyl;

1,2-Cyclopropylen;

C₂-C₆-Alkenylen, das gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Fluor, Cyan oder Phenyl;

C₄-C₆-Alkadienylen, das gegebenenfalls ein- bis zweifach substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl;

1,3,5-Hexatrienylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan, und

Ethinylen;

D ausgewählt ist aus
C₂-C₁₀-Alkylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl oder Hydroxy;

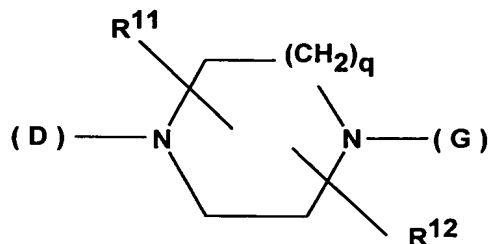
C₄-C₁₀-Alkenylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl oder Hydroxy;

C₄-C₁₀-Alkinylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl oder Hydroxy; sowie

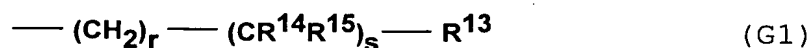
C₂-C₁₀-Alkylen, C₄-C₁₀-Alkenylen oder C₄-C₁₀-Alkinylen, worin jeweils ein bis drei Methyleneneinheiten isoster ersetzt sind durch O, S, **NR**¹⁰, CO, SO oder SO₂, wobei

R¹⁰ die gleiche Bedeutung wie **R**⁹ aufweist, jedoch unabhängig davon ausgewählt ist;

E



- bedeutet, worin
- q** die Bedeutung 1, 2 oder 3 aufweist;
- R¹¹** ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy, oder C₂-C₇-Alkoxycarbonyl und
- R¹²** ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer zu einem Stickstoffatom benachbarten Oxogruppe, oder
- R¹¹** und **R¹²** gegebenenfalls zusammen eine C₁-C₃-Alkylenbrücke unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems bilden;
- G** aus G1, G2, G3, G4 oder G5 ausgewählt ist, wobei

G¹

bedeutet, worin

- r** 0 bis 2 und
- s** 0 oder 1 bedeuten;

- R¹³** ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl; Benzyl, Phenyl; monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, welche ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind; anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16

Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

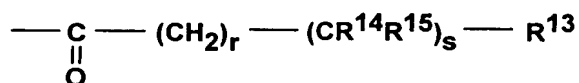
R¹⁴ die gleiche Bedeutung wie **R¹³** aufweist, jedoch unabhängig davon ausgewählt ist;

R¹⁵ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl; monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, die aus N und/oder S und/oder O ausgewählt und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

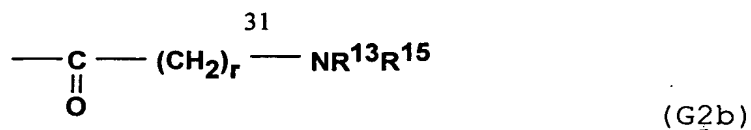
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

G² ausgewählt ist aus



(G2a)

oder



wobei r und s und die Substituenten R^{13} bis R^{15} die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung

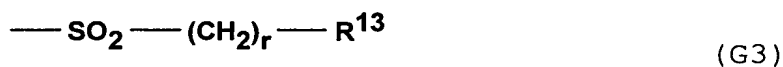


auch ein über das Stickstoffatom verknüpfter Stickstoff-Heterocyclus sein kann, der ausgewählt ist aus

gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O, oder

gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierten oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O;

G³



bedeutet, worin r und R^{13} die vorstehende Bedeutung haben,

G⁴



bedeutet, worin Ar^1 und Ar^2 unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind;

G⁵



bedeutet, worin
R¹⁶ ausgewählt ist aus
 Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, und Ben-
 zyloxy, und wobei

aromatische Ringsysteme in den Substituenten **R¹**, **R²**, **R⁴**, **R⁵**,
R⁶, **R¹³**, **R¹⁴**, **R¹⁵**, **R¹⁶**, **Ar¹** und **Ar²** bzw. in dem Ringsystem
 — **NR¹³R¹⁵** unabhängig voneinander substituiert sein können
 durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen, die aus-
 gewählt sind aus
 Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl,
 Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz
 oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-
 oxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carb-
 oxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyl-
 oxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-
 alkyl)-amino und, für im Falle zweier benachbarter Reste am
 aromatischen Ring, Methylendioxy,

wobei Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in den Gruppen **G¹**,
G² und **G³** substituiert sein können durch ein oder zwei gleiche
 oder verschiedene Gruppen, die ausgewählt sind aus
 Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Ami-
 no, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkylamino).

Nach einer weiteren Ausgestaltung betrifft die Erfindung insbe-
 sondere Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ ausgewählt ist aus
 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl, Trifluorme-
 thyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Benzyloxy, C₁-C₅-Alkanoyl-
 oxy, Methylthio, Ethylthio, Methoxycarbonyl, tert-Butoxy-
 carbonyl, Aminocarbonyl, Carboxy, Phenoxy und Phenylthio;

R² ausgewählt ist aus
 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy;

R³ ausgewählt ist aus
 Wasserstoff und Halogen;

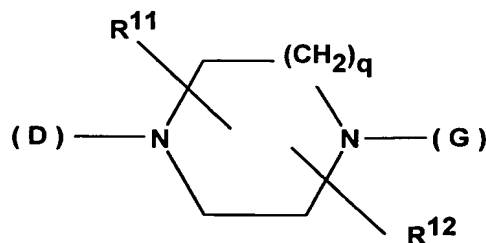
R⁴ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Allyl, Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy;

k 0 oder 1 bedeutet,

A ausgewählt ist aus
C₁-C₆-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy oder Fluor;
C₂-C₆-Alkylen, in denen eine Methyleneinheit isoster ersetzt ist durch O, S, CO oder SO₂, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann;
C₂-C₆-Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy und/oder Fluor;
C₄-C₆-Alkadienylen, gegebenenfalls substituiert durch C₁-C₃-Alkyl oder ein oder zwei Fluoratome;
1,3,5-Hexatrienylen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor;

D ist ausgewählt aus
C₂-C₈-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Methyl oder Hydroxy;
C₄-C₈-Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Methyl oder Hydroxy;
C₄-C₈-Alkinylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Methyl oder Hydroxy; und
C₂-C₈-Alkylen, C₄-C₈-Alkenylen oder C₄-C₈-Alkinylen, worin jeweils ein bis drei Methyleneinheiten durch O, S, NH, N(CH₃), N(COCH₃), N(SO₂CH₃) CO, SO oder SO₂ isoster ersetzt sind, wobei

E die Bedeutung



aufweist, worin

q 1 oder 2 bedeutet;

R¹¹ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Hydroxymethyl oder Carboxy, und

R¹² ausgewählt ist aus
Wasserstoff oder einer zu einem Stickstoffatom benachbarten Oxogruppe;

G ausgewählt ist aus G₁, G₂, G₃, G₄ oder G₅, wobei

G¹ die Bedeutung
$$\text{---}(\text{CH}_2)_r\text{---}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_s\text{---R}^{13} \quad (\text{G}_1)$$
 aufweist, worin

r 0 bis 2 und

s 0 oder 1 bedeuten;

R¹³ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl;
Benzyl, Phenyl;

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenem Benzocyclobutyl, Indanyl, Indenyl, Oxindanyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Oxotetrahydronaphthyl, Biphenylenyl, Fluorenyl, Oxofluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroanthryl, Dioxodihydroanthryl, Phenanthryl, Dihydrophenanthryl, Oxodihydrophenanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Oxodibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl, Oxodihydrodibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocyclooctenyl, Tetrahydrodibenzocyclooctenyl oder Oxotetrahydrodibenzocyclooctenyl;

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenem Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Imidazothiazolyl, Benzofuryl, Dihydrobenzofuryl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Oxindolinyl, Dioxindolinyl, Benzoxazolyl, Oxobenzoxazolyl, Benzooisoxazolyl, Oxo-

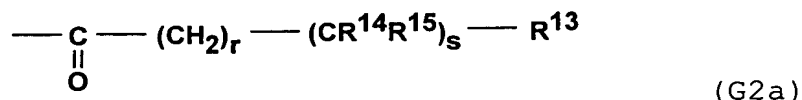
benzoisoxazolinyl, Benzothiazolyl, Oxobenzthiazolinyl, Benzoisothiazolyl, Oxobenzoisothiazolinyl, Benzoimidazolyl, Oxobenzoimidazolyl, Indazolyl, Oxindazolyl, Benzofurazanyl, Benzothiadiazolyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Oxodihydrooxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Oxodihydrothiazolopyridyl, Isothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Oxodihydroimidazopyridyl, Pyrazolopyridyl, Oxodihydropyrazolopyridyl, Thienopyrimidinyl, Chromanyl, Chromanonyl, Benzopyranyl, Chromonyl, Chinolyl, Isochinolyl, Dihydrochinolyl, Oxodihydrochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Oxotetrahydrochinolyl, Benzodioxanyl, Chinoxalyl, Chinazolyl, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Tetrahydrocarbazolyl, Oxotetrahydrocarbazolyl, Pyridoindolyl, Acridinyl, Oxodihydroacridinyl, Phenanthridinyl, Dihydrophenanthridinyl, Oxodihydrophenanthridinyl, Dibenzoisochinolyl, Dihydrodibenzoisochinolyl, Oxodihydrodibenzoisochinolyl, Phenothiazinyl, Dihydrodibenzooxepinyl, Oxodihydrodibenzooxepinyl, Benzocycloheptathienyl, Oxobenzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Oxodihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Oxodihydrodibenzothiepinyl, Octahydrodibenzothiepinyl, Dibenzooazepinyl, Dihydrodibenzooazepinyl, Oxodihydrodibenzooazepinyl, Octahydrodibenzooazepinyl, Benzocycloheptapyridyl, Oxobenzocycloheptapyridyl, Pyridobenzoazepinyl, Dihydropyridobenzoazepinyl, Oxodihydropyridobenzoazepinyl, Dihydropyridobenzo-diazepinyl, Dihydrodibenzoxazepinyl, Dihydropyridobenzo-oxepinyl, Dihydropyridobenzo-oxazepinyl, Oxodihydropyridobenzo-oxazepinyl, Dihydrodibenzothiazepinyl, Oxodihydrodibenzothiazepinyl, Dihydropyridobenzo-thiazepinyl oder Oxodihydropyridobenzo-thiazepinyl;

R¹⁴ gleichbedeutend mit **R¹³** ist, aber davon unabhängig ausgewählt;

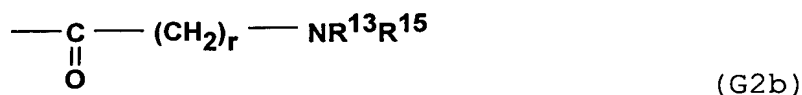
R¹⁵ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl;
direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimi-

dinyl, Triazinyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Indoliny, Benzooxazolyl, Benzothiazolyl, Benzoimidazolyl, Chromanyl, Chinolyl oder Tetrahydrochinolyl;

G² ausgewählt ist aus



oder

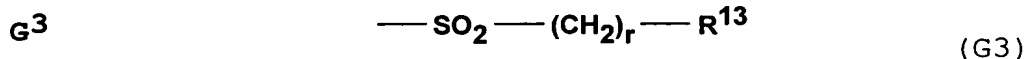


wobei r und s und die Substituenten R^{13} bis R^{15} die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung



den über das Stickstoffatom verbundenen Ring des Azetidins oder eines der folgenden Reste darstellt: Pyrrolidin, Piperidin, (1H)-Tetrahydropyridin, Hexahydroazepin, (1H)-Tetrahydroazepin, Octahydroazocin, Pyrazolidin, Piperazin, Hexahydrodiazepin, Morpholin, Hexahydrooxazepin, Thiomorpholin, Thiomorpholin-1,1-dioxid, des 5-Aza-bicyclo[2.1.1]hexan, 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]heptan, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan, 9-Aza-bicyclo[3.3.1]nonas, Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroisochinolins, (1H)-Tetrahydrochinoxalin, (4H)-Dihydrobenzooxazin, (4H)-Dihydrobenzothiazin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[c]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol, (10H)-Dihydroacridin, (10H)-Dihydrophenanthridin, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanon, (10H)-Phenoxazin, (10H)-Phenothiazin, (5H)-Dibenzoazepin, (5H)-Dihydrodibenzoazepin, (5H)-Octahydrodibenzoazepin, Dihydrobenzo[d,e]isochinolin, (5H)-Dihydrodibenzodiazepin, (5H)-Benzo[b]pyrido[f]azepin, (5H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[f]azepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]oxazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]thiazepin, (5H)-Tetrahydrodibenzoazocin, (11H)-Dihydrobenzo[e]pyrido[b]-1,4-

diazepin-6-on oder (11H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[e]-1,4-diazepin-5-on.

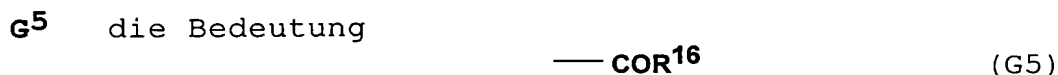


bedeutet, wobei **r** und **R¹³** die vorstehende Bedeutung aufweisen,

G⁴ die Bedeutung



aufweist, wobei **Ar¹** und **Ar²** unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind;



aufweist, wobei **R¹⁶** ausgewählt ist aus Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, und Benzylloxy,

wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzylloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und im Falle zweier benachbarter Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und wobei

Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in den Gruppen **G¹**, **G²** und **G³** durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino.

Nach einer weiteren ganz bevorzugten Ausgestaltung betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

- R¹** ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluor-
methyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Methylthio, Ethylthio, Car-
boxy und Phenoxy;
- R²** ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Chlor und Methyl;
- R³** Wasserstoff bedeutet;
- R⁴** ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, und Hydroxy;
- k** 0 bedeutet,
- A** ausgewählt ist aus
C₂-C₆-Alkylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach sub-
stituiert ist durch Hydroxy oder Fluor;
- C₂-C₆-Alkylen, worin eine Methylenereinheit isoster ersetzt
ist durch O, S, oder CO, wobei mit Ausnahme von CO die
isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein
kann;
- C₂-C₆-Alkenylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch
C₁-C₃-Alkyl und/oder Fluor;
- C₄-C₆-Alkadienylen;
- D** ausgewählt ist aus
C₂-C₈-Alkylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch
Methyl oder Hydroxy;
- C₄-C₈-Alkenylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch
Hydroxy;
- C₄-C₈-Alkinylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch
Hydroxy;

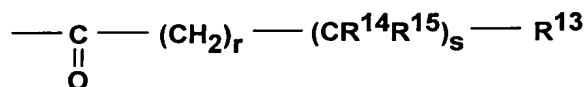
C₂-C₈-Alkylen, C₄-C₈-Alkenylen oder C₄-C₈-Alkinylen, worin eine Methyleneneinheit jeweils isoster ersetzt ist durch O, NH, N(CH₃), CO oder SO₂, oder eine Ethylengruppe isoster ersetzt ist durch eine Gruppe NH-CO bzw. CO-NH, oder eine Propylengruppe isoster ersetzt ist durch eine Gruppe NH-CO-O bzw. O-CO-NH;

E ausgewählt ist aus Piperazin oder Hexahydro-1,4-diazepin (Homopiperazin), wobei der Ring ggf. durch ein oder zwei Methylgruppen und/oder durch eine einem Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe substituiert sein kann;

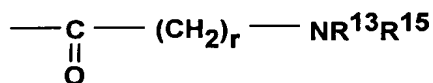
G ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₃-C₈-Cycloalkyl, Methoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Tri-fluoracetyl, Diphenylphosphinoyl, oder einer Gruppe



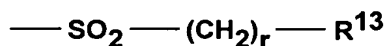
und



und



und



worin **r** die Bedeutung 0 oder 1 aufweist,

s 0 oder 1 ist,

R¹³ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Methyl, Benzyl, Phenyl;

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Indanyl, Indenyl, Oxindanyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Fluorenyl, Oxofluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroan-

thryl, Dioxodihydroanthryl, Phenanthryl, Dihydrophenanthryl, Oxodihydrophenanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl, Oxodihydrodibenzocycloheptenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Imidazothiazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Oxindolinyl, Dioxindolinyl, Benzooxazolyl, Oxobenzoxazolyl, Benzothiazolyl, Oxobenzothiazolyl, Benzoimidazolyl, Oxobenzoimidazolyl, Indazolyl, Oxoindazolyl, Benzofurazanyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Oxodihydrooxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Oxodihydrothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Oxodihydroimidazopyridyl, Chromanyl, Chromanonyl, Benzopyranyl, Chromonyl, Chinolyl, Isochinolyl, Oxodihydrochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Oxotetrahydrochinolyl, Benzodioxanyl, Chinazolyl, Carbazolyl, Acridinyl, Dihydroacridinyl, Oxodihydroacridinyl, Dihydrophenanthridinyl, Dihydrobenzoisochinolyl, Phenothiazinyl, Dihydrodibenzooxepinyl, Benzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Oxodihydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzoazepinyl, Oxodihydrodibenzoazepinyl, Octahydrodibenzoazepinyl, Benzocycloheptapyridyl, Dihydropyridobenzodiazepinyl oder Dihydrodibenzothiazepinyl;

R¹⁴ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Methyl, Benzyl, Phenyl;

R¹⁵ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl;
direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Benzooxazolyl, Benzothiazolyl, Benzoimidazolyl, Chromanyl, Chinolyl oder Tetrahydrochinolyl;

wobei die Gruppierung — **NR¹³R¹⁵** einen über das Stickstoffatom verbundenen Ring eines der Reste aus der Reihe Pyrrolidin, Piperidin, Hexahydroazepin, Piperazin, Hexahydrodiazepin, Morphin, Hexahydrooxazepin, Thiomorpholins,

7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]heptan, Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroisochinolin, (4H)-Dihydrobenzooxazin, (4H)-Dihydrobenzothiazin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, (10H)-Dihydroacridin, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanon, (10H)-Dihydrophenanthridin, (1H)-Dihydrobenzo[d,e]isochinolin, (10H)-Phenothiazin, (5H)-Dibenzo[b,f]azepin, (5H)-Dihydrodibenzo[b,f]azepin, (5H)-Dihydrodibenzo[c,e]azepin, (5H)-Dihydrodibenzodiazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepin, (5H)-Dihydrobenzo[b]-pyrido[3,2-f]azepin und (11H)-6-oxodihydro-benzo[e]pyrido[3,2-b][1,4]diazepin darstellt, und wobei

aromatische Ringsysteme in den Substituenten unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkylamino) und, im Falle zweier benachbarter Reste am aromatischen Ring, Methylenedioxy, und

wobei Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe G, substituiert sein können durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino.

Ferner betrifft die Erfindung nach einer besonders bevorzugten Ausgestaltung Verbindungen der Formel (I), worin

R¹ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Fluor, Methyl, Trifluormethyl, Ethylthio;

R², R³ und R⁴ jeweils Wasserstoff bedeuten;

- k** die Bedeutung 0 aufweist,
- A** ausgewählt ist aus
Ethylen, Propylen oder Butylen, die jeweils gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy oder ein oder zwei Fluor-
atome; oder

OCH₂, SCH₂;

Ethenylen oder 1,3-Butadienylen;
- D** ausgewählt ist aus
C₂-C₆-Alkylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch
Hydroxy;

C₄-C₆-Alkenylen;

C₄-C₆-Alkinylen; oder

C₂-C₆-Alkylen, C₄-C₆-Alkenylen oder C₄-C₆-Alkinylen, worin
ein oder zwei Methylenheiten durch O, NH, CO oder SO₂
isoster ersetzt sind;
- E** ausgewählt ist aus
Piperazin oder Hexahydro-1,4-diazepin;
- G** ausgewählt ist aus
Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Diphenylmethyl, Naphthyl, Te-
trahydronaphthyl, Naphthylmethyl, Fluorenyl, Fluorenylme-
thyl, Anthrylmethyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl;

Furylmethyl, Thienylmethyl, Thiazolylmethyl, Pyridylme-
thyl, Benzothienylmethyl, Chinolylmethyl, Phenylthienyl-
methyl, Phenylpyridylmethyl, Benzocycloheptapyridinyl,
Dihydrobenzocycloheptapyridinyl, Dihydrodibenzooxepinyl,
Dihydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzoazepinyl, Dihydro-
benzopyridodiazepinyl;

Formyl, Acetyl, Pivaloyl, Phenylacetyl, Diphenylacetyl,
Diphenylpropionyl, Naphthylacetyl, Benzoyl, Naphthoyl,

Oxofluorenylcarbonyl, Oxodihydroanthrylcarbonyl, Dioxo-dihydroanthrylcarbonyl,

Furoyl, Pyridylacetyl, Pyridylcarbonyl, Chromonylcarbonyl, Chinolylcarbonyl;

Phenylaminocarbonyl, Naphthylaminocarbonyl, Tetrahydronaphthylaminocarbonyl, Dibenzylaminocarbonyl, Benzylphenylaminocarbonyl, Diphenylaminocarbonyl, Indolinyl-N-carbonyl, Isoindolin-N-carbonyl, Tetrahydrochinolinyl-N-carbonyl, Carbazolyl-N-carbonyl, Tetrahydrobenzoozepinyl-N-carbonyl, Dihydrodibenzoozepin-N-carbonyl, Dihydrobenzopyridoazepinyl-N-carbonyl, Oxodihydrobenzopyridoazepinyl-N-carbonyl;

Methansulfonyl, Tolylsulfonyl, Naphthylsulfonyl, Chinolinsulfonyl und

Diphenylphosphinoyl,

wobei aromatische Ringsysteme unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen, die ausgewählt sind aus Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-oxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyl-oxy-carbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und, im Falle zweier benachbarter Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und wobei

Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe G durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, die ausgewählt sind aus

Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxy-carbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino oder Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino.

Ganz besonders konkret bevorzugte Ausgestaltungen der Erfindung stellen die folgenden Endprodukte dar:

a) N-[4-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-3-hydroxybutyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-[3-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-propoxy]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-[4-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-4-oxo-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-[3-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-sulfonyl)-propyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{2-[2-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-ethoxy]-ethyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-(4-{4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-but-2-in-yl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{4-[4-(4-Carboxyphenyl-phenylmethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid und das
 N-(4-{4-[(4-Aminophenyl)-phenylmethyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid.

b) N-{4-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2-(pyridin-3-yloxy)-acetamid;
 N-{5-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{6-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 3-Pyridin-3-yl-N-{4-[4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-acrylamid;
 3-Pyridin-3-yl-N-{4-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-acrylamid und das
 N-{4-[4-(Naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid.

c) N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-propionamid;
 N-[5-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-pentyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[6-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-acetamid sowie das

N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-penta-2,4-diensäureamid.

d) N-{4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-propionamid;

N-{5-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{6-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-5-(pyridin-3-yl)-penta-2,4-diensäureamid;

N-{4-[4-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-propionamid und das

N-{2-[4-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid.

e) N-[4-(4-Diphenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Benzoylpiperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{4-[4-(2-Aminobenzoyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{4-[4-(4-Carboxybenzoyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{4-[4-(Biphenyl-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{4-[4-(9-oxo-9H-fluoren-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid und das

N-{4-[4-(Furan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid.

f) N-{4-[4-(Naphthalin-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-propionamid;

N-{4-[4-(Diphenylaminocarbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{4-[4-(Naphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid sowie das

N-[4-(4-Diphenylphosphinonyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid.

g) N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

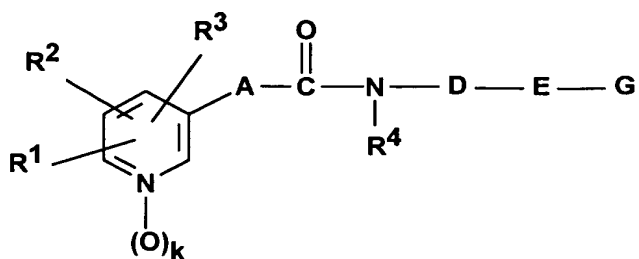
N-{4-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid und das

N-{4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid.


Zur weiteren Erläuterung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind im folgenden ohne jegliche Beschränkung eine Reihe von Stoffen mit den jeweiligen spezifischen Substituentenbedeutungen in der Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1:

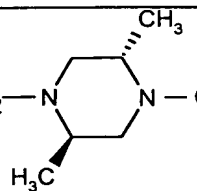

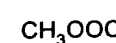
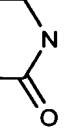
Beispielhafte
erfindungsgemäße
Verbindungen
der Formel (I)



Nr	$R^1 - R^3$	k	A	R^4	D-E-G
1	H	0	CH_2CH_2	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$ (piperidine ring)
2	H	0	$CH=CH$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$ (piperidine ring)
3	H	0	$CH=CH$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$ (piperidine ring) with a propargyl group on the other nitrogen
4	H	0	$CH=CH$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$ (piperidine ring) with a 2-carboxyethyl group on the other nitrogen
5	H	0	CH_2CH_2	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$ (piperidine ring) with a 2-benzyloxycarbonylpropyl group on the other nitrogen
6	H	0	$CH=CH$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$ (piperidine ring) with a 2-isopropylaminoethyl group on the other nitrogen
7	H	0	$CH=CH$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$ (piperidine ring) with a cyclopropylmethyl group on the other nitrogen
8	H	0	CH_2CH_2	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-N$ (piperidine ring) with a cyclopentyl group on the other nitrogen

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
9	H	0	CH ₂ CH ₂	H	<chem>CCCCN1CCN(CC2CCOCC2)CC1</chem>
10	H	0	CH=CH	H	<chem>C#CCN1CCN(Cc2ccccc2)CC1</chem>
11	H	0	OCH ₂	H	<chem>CCCCN1C(C)CCN(Cc2ccccc2)CC1</chem>
12	H	0	CH ₂ CH ₂	H	<chem>CCOCCN1CCN(Cc2ccccc2)CC1</chem>
13	H	0		H	<chem>CCCCN1CCN(CCc2ccccc2)CC1</chem>
14	H	0	CH=CH	H	<chem>CCN1CCN(CCOC(C)c2ccccc2)CC1</chem>
15	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(Cc2ccc(cc2)C(=O)O)CC1</chem>
16	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(Cc2cc3ccccc3cc2)CC1</chem>
17	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(Cc2cc3ccccc3cc2C(=O)O)CC1</chem>
18	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(Cc2ccc3ccccc3cc2)CC1</chem>

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
19	H	0	CH ₂ CH ₂	H	<chem>CCCCCCN1CCNCC1Cc2c3ccccc3cc2</chem>
20	H	0	CH ₂ CH ₂	H	<chem>CCCCCCN1CCNCC1Cc2ccc3ccccc3c2</chem>
21	H	0	OCH ₂	H	<chem>CCN1CCNCC1Cc2ccccn2</chem>
22	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCCCN1CCNCC1Cc2ccc3ccccc3n2</chem>
23	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCCCCCN1CCNCC1C(c2ccccc2)C3CCCCC3</chem>
24	H	0	OCH ₂	H	<chem>CCN1CCNCC1Cc2ccccc2</chem>
25	H	0	CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	H	<chem>CCN1CCNCC1Cc2ccccc2</chem>
26	H	0	C≡C	H	<chem>CCCNC1CCNCC1Cc2ccccc2</chem>
27	H	0	OCH ₂	H	<chem>CCCCCCN1CCNCC1Cc2ccccc2</chem>
28	H	0	CH=CH	H	<chem>C#CCN1CCNCC1Cc2ccccc2</chem>


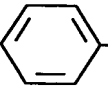

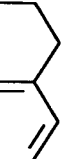

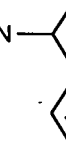

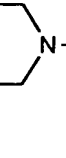



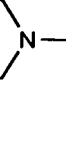


Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
29	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$
30	H	0	CH=CH	H	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$
31	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$
32	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$
33	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$
34	H	0	SCH ₂	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$
35	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$
36	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$
37	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C---CH=CHCH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$
38	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$ 
39	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$ 
40	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$ 
41	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$ 

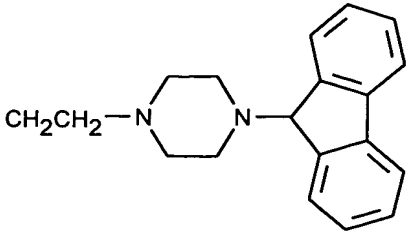
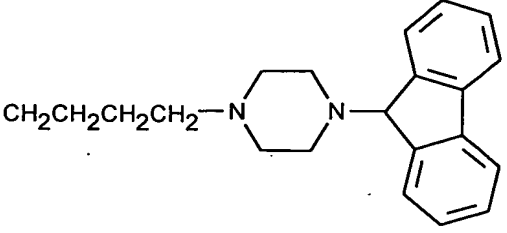
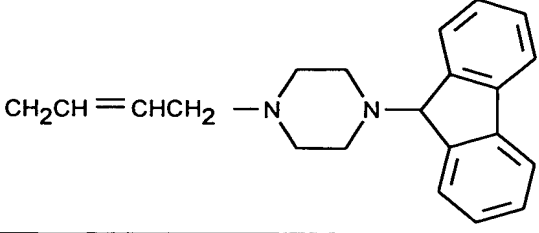
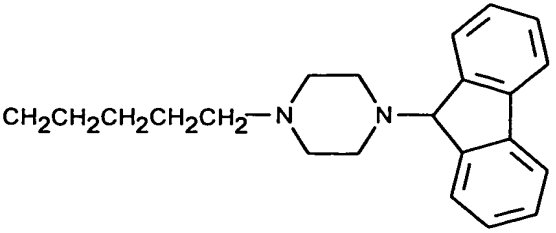
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
42	H	0	CH=CH	H	
43	H	0	OCH ₂	H	
44	H	0	CH=CH	H	
45	H	0	CH=CH	H	
46	5-F	0	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	H	
47	H	0	CH=CH	H	
48	H	0	OCH ₂	H	
49	H	0		H	

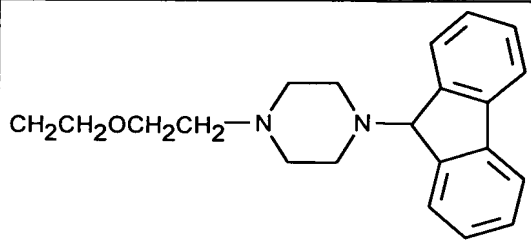
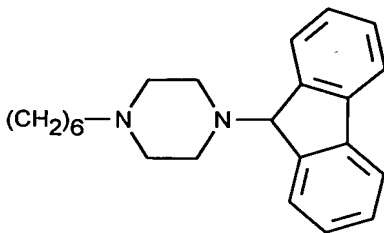
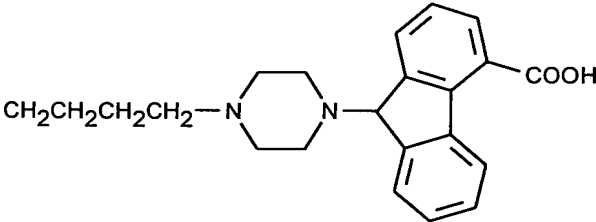
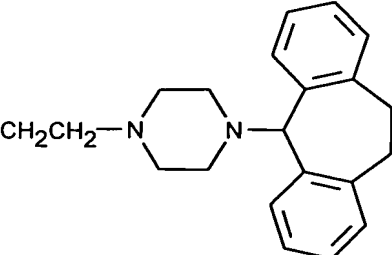
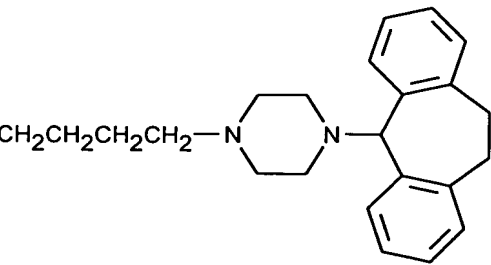
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
50	H	0	CH=CH	H	
51	H	0	CH=CH	H	
52	H	0	CH=CH	H	
53	H	0	CH=CH	H	
54	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
55	H	0	CH=CH	H	

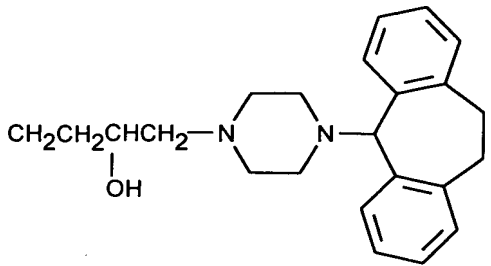
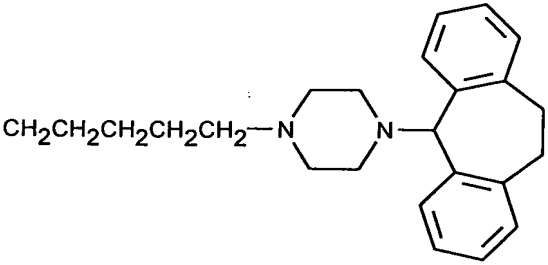
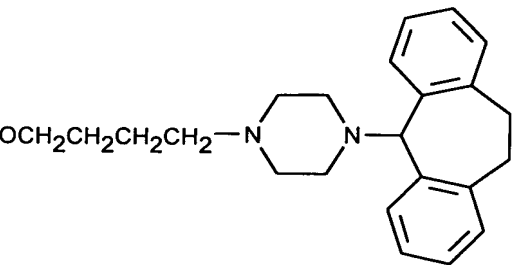
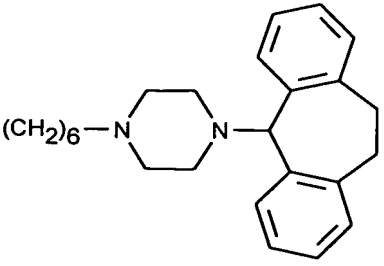
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
56	H	0	CH=CH	H	
57	H	0	CH=CH	H	
58	6-C ₂ H ₅ S	0	CH=CH	H	
59	H	0		H	
60	H	0	OCH ₂	H	
61	6-CH ₃	0	CH=CH	H	
62	H	0	CH=CH	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
63	H	0	CH=CH	H	
64	H	0	CH2CH2	H	
65	H	0	CH2CH2	OH	"
66	H	0	CH2CH2	CH3	"
67	H	0	CH2CH2	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	"
68	H	0	CH=CH	H	"
69	H	1	CH=CH	H	"
70	5-F	0	CH=CH	H	"
71	6-CH ₃	0	CH=CH	H	"
72	6-CF ₃	0	CH=CH	H	"
73	H	0	OCH ₂	H	"
74	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	H	"
75	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	"
76	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
77	H	0	$\begin{array}{c} \text{C}=\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	
78	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
79	H	0	CH=CH	H	
80	H	0	CH2CH2	H	
81	H	0	CH=CH	H	"

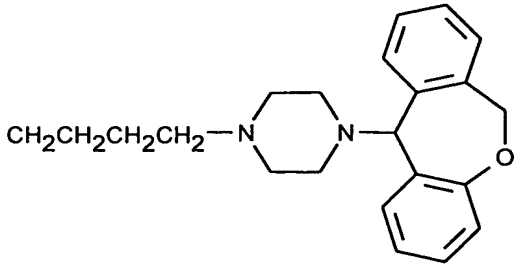
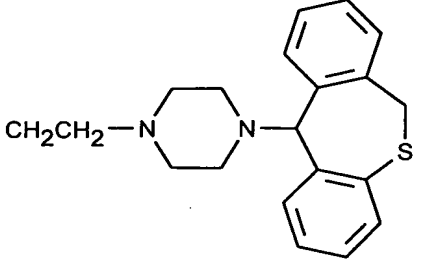
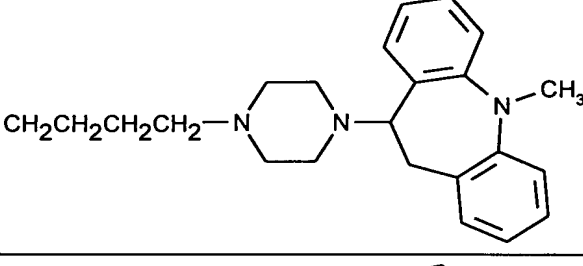
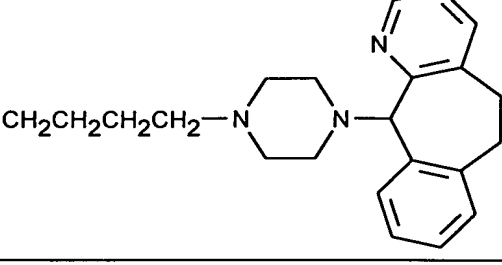
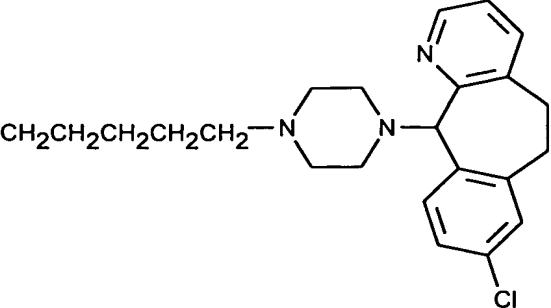
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
82	2-CH ₃ O	0	CH=CH	H	"
83	H	0	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N  N  C ₆ H ₅
84	6-CF ₃	0	CH=CH	H	"
85	H	0	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ -N  N 
86	H	0	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N  N 
87	H	0	CH=CH	H	"
88	H	1	CH=CH	H	"
89	6-CH ₃ O	0	CH=CH	H	"
90	H	0	CH=CH	CH ₃	"
91	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
92	H	0	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N  N 
93	H	0	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N  N 
94	H	0	CH=CH	H	"
95	5-F	0	CH=CH	H	CH ₂ CH=CHCH ₂ -N  N 
96	H	0	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N  N 

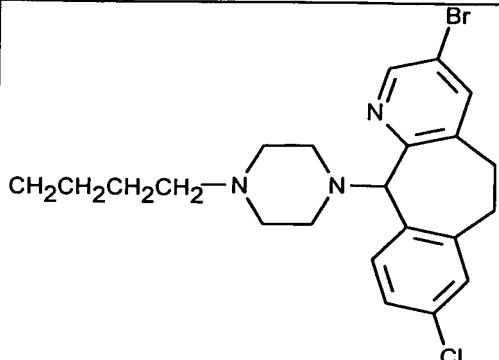
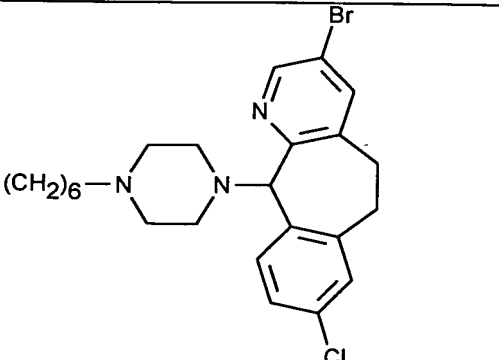
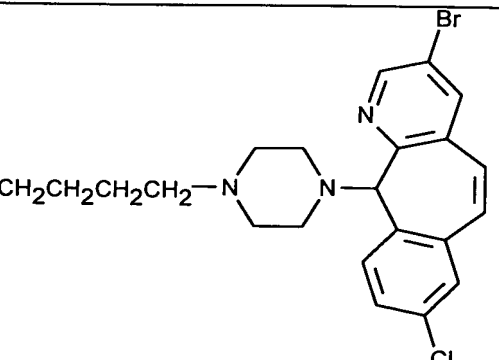
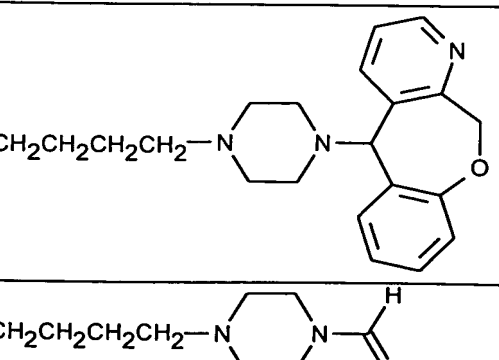
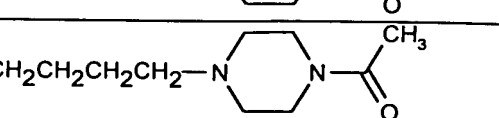

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
97	H	0	CH=CH	H	"
98	H	0	CH=CH	H	 <chem>CCN1CCN(CC1)c2c3ccccc3c(c2)C4=CC=CC=C4</chem>
99	H	0	CH ₂ CH ₂	H	 <chem>CCCCN1CCN(CC1)c2c3ccccc3c(c2)C4=CC=CC=C4</chem>
100	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	H	"
101	H	0	CH=CH	H	"
102	6-C ₂ H ₅ S	0	CH=CH	H	"
103	5-F	0	CH=CH	H	"
104	H	1	CH=CH	H	"
105	H	0	CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅	"
106	H	0	OCH ₂	H	"
107	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	"
108	6-CH ₃	0	CH=CH	H	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2c3ccccc3c(c2)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N6CCN(CC6)C=C</chem>
109	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
110	H	0	CH=CH	H	 <chem>CCCCCN1CCN(CC1)c2c3ccccc3c(c2)C4=CC=CC=C4</chem>

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
111	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{---N---N}$ 
112	6-C ₆ H ₅ O	0	CH=CH	H	"
113	H	0	CH=CH	H	$(\text{CH}_2)_6\text{---N---N}$ 
114	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---N}$ 
115	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---N}$ 
116	H	0	CH ₂ CH ₂	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---N}$ 
117	H	0	CH ₂ CH ₂	OH	"
118	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	H	"
119	H	0	CH=CH	H	"
120	H	1	CH=CH	H	"

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
121	2,6-(CH ₃) ₂	0	CH=CH	H	"
122	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	"
123	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
124	H	0	OCH ₂	H	
125	H	0	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	"
126	H	0	CH=CH	H	
127	H	0	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	
128	H	0	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	"
129	H	0	CH=CH	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
130	H	0	CH=CH	H	
131	H	0	CH=CH	H	
132	H	0	CH=CH	H	
133	H	0	CH=CH	H	
134	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
135	H	0	CH=CH	H	"
136	H	0	CH=CH	H	

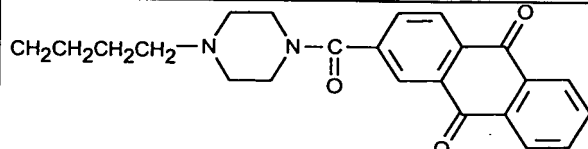
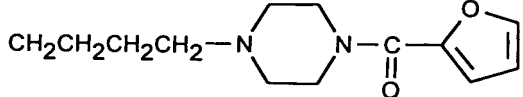
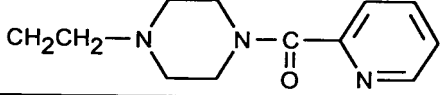
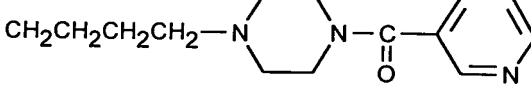
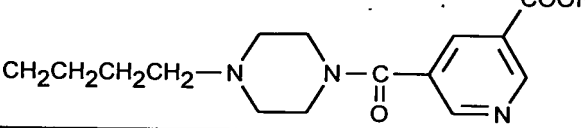
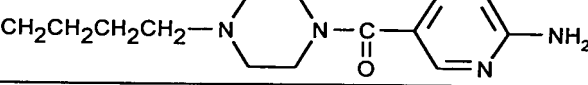
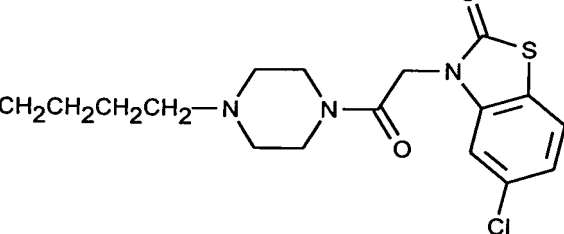
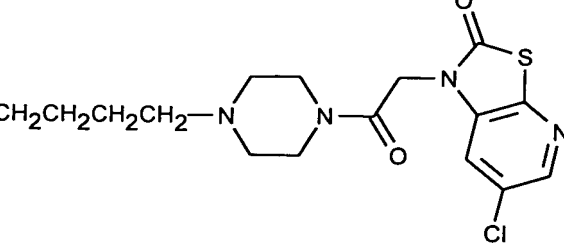
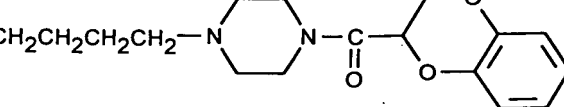
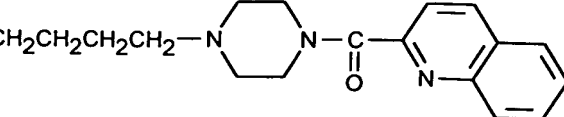
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
137	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
138	H	0	CH=CH	H	
139	H	0	CH=CH	H	
140	H	0	OCH ₂	H	
141	H	0	CH=CH	H	"
142	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
143	H	0	CH=CH	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
144	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
145	H	0	CH=CH	H	
146	H	0	CH=CH	H	
147	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
148	H	0	CH=CH	H	
149	H	0	CH=CH	H	

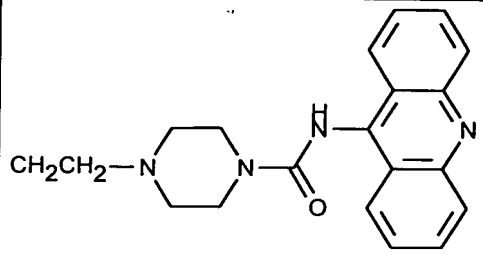
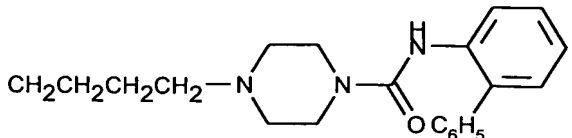
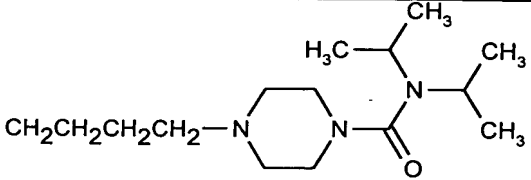
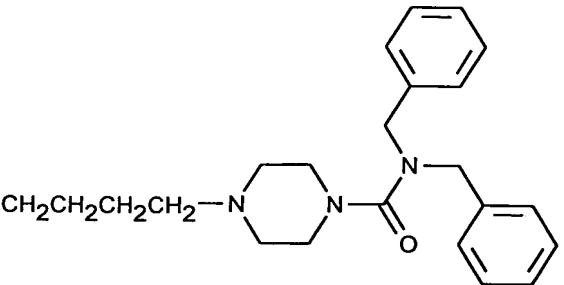
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
150	H	0	CH=CH	H	
151	H	0	CH=CH	H	
152	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
153	H	0	CH=CH	H	
154	H	0	CH=CH	H	
155	H	0	CH=CH	H	
156	H	0	OCH ₂	H	
157	H	0	CH=CH	H	
158	H	0	CH=CH	H	
159	H	0	CH=CH	H	

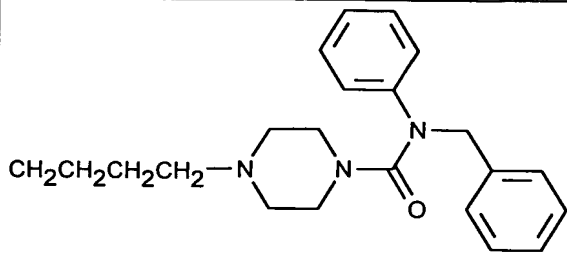
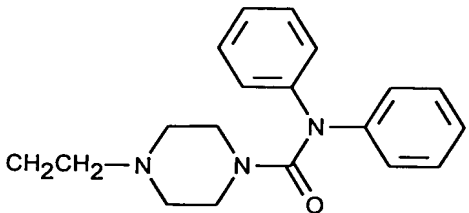
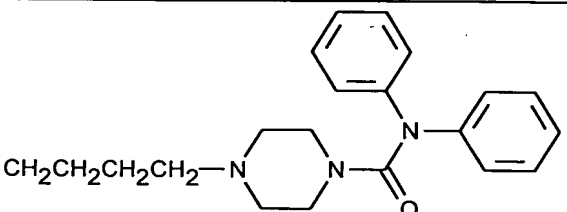
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
160	H	0	CH=CH	H	
161	H	0	CH=CH	H	
162	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
163	H	0	CH=CH	H	
164	H	0	CH=CH	H	
165	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
166	H	0	CH=CH	H	"
167	H	0	CH=CH	H	
168	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
169	H	0	CH=CH	H	"
170	H	0	CH=CH	H	
171	H	0	CH=CH	H	
172	H	0	CH=CH	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
173	H	0	CH=CH	H	
174	H	0	CH=CH	H	
175	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
176	H	0	CH=CH	H	
177	H	0	CH=CH	H	
178	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
179	H	0	CH=CH	H	
180	H	0	CH=CH	H	
181	H	0	CH=CH	H	
182	H	0	CH ₂ CH ₂		
183	H	0	CH=CH	H	"

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
184	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
185	5-CF ₃	0	CH=CH	H	
186	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
187	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
188	H	0	CH=CH	H	
189	H	0	CH=CH	H	
190	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
191	H	0	CH=CH	H	
192	H	0	CH=CH	H	
193	H	0	CH=CH	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
194	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(C1)C(=O)NC2CCCC2</chem>
195	H	0	CH=CH	H	<chem>(CCCCCCN1CCN(C1)C(=O)NC2c3ccccc3-c4ccccc24)c5ccccc5</chem>
196	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(C1)C(=O)NCc2ccccn2</chem>
197	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(C1)C(=O)NCC2CCCCC2</chem>
198	H	0	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	<chem>CCCNC1CCN(C1)C(=O)NC2c3ccccc3-c4ccccc24</chem>
199	H	0	CH ₂ CH ₂	H	<chem>CCCCN1CCN(C1)C(=O)NC2c3ccccc3-c4ccccc24</chem>
200	H	0	OCH ₂	H	<chem>CCCCN1CCN(C1)C(=O)NC2c3ccccc3-c4ccccc24</chem>
201	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCCCN1CCN(C1)C(=O)NC2c3ccccc3-c4ccccc24</chem>
202	H	0	CH ₂ CH ₂	H	<chem>CCCCN1CCN(C1)C(=O)NC2c3ccccc3-c4ccccc24</chem>

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
203	H	0	CH=CH	H	
204	H	0	CH=CH	H	
205	6-CH ₃	0	CH=CH	H	
206	H	0	CH ₂ CH ₂	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
207	H	0	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	 <chem>c1ccc(cc1)N(Cc2ccccc2)C(=O)N3CCN(CC4CCCC43)CCCC5=CC=CC=C5</chem>
208	H	0	CH=CH	H	 <chem>c1ccc(cc1)N(Cc2ccccc2)C(=O)N3CCN(CC4CCCC43)CC</chem>
209	H	0	CH=CH	H	 <chem>c1ccc(cc1)N(Cc2ccccc2)C(=O)N3CCN(CC4CCCC43)CCCC5=CC=CC=C5</chem>

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
210	H	0	CH=CH	H	
211	H	0	CH=CH	H	
212	H	0	CH=CH	H	
213	H	0	CH=CH	H	
214	H	0	CH=CH	H	
215	H	0	CH2CH2	H	
216	H	0	CH=CH	H	
217	H	0	CH2CH2	H	

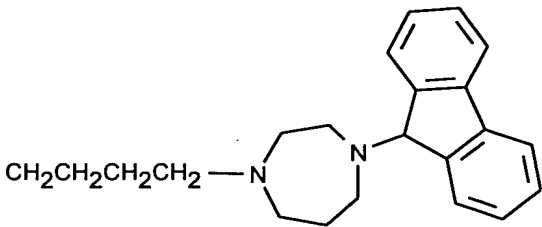
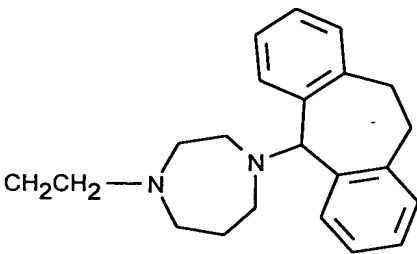
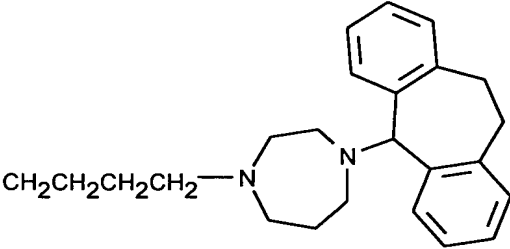
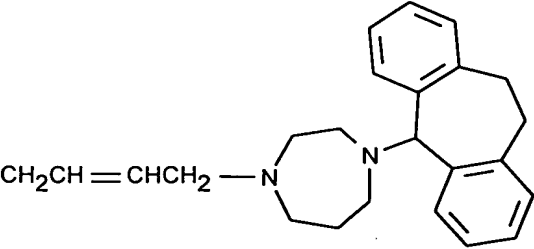
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
218	H	0	CH=CH	H	
219	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
220	H	0	CH=CH	H	
221	H	0	CH=CH	H	
222	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
223	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
224	H	0	CH=CH	H	
225	H	0	CH ₂ CH ₂	H	"
226	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
227	H	0	CH=CH	H	"
228	H	0	CH=CH	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
229	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
230	5-F	0	CH=CH	H	
231	H	0	CH=CH	H	
232	H	0	CH=CH	H	
233	H	0	OCH ₂	H	"
234	H	0	CH=CH	H	
235	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
236	6-CH ₃	0	CH=CH	H	
237	H	0	CH ₂ CH ₂	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
238	H	0	CH=CH	H	
239	H	0	CH=CH	H	
240	H	0	CH=CH	H	
241	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
242	H	0	CH2CH2	H	
243	H	0	CH=CH	H	"
244	H	0	CH=CH	H	
245	H	0		H	
246	H	0	C≡C	H	
247	H	0	CH=CH	H	
248	H	0	CH2CH2	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
249	H	0	CH ₂ CH ₂	H	<chem>CCCCCCN1CCN(C1)C(=O)OCc2ccccc2</chem>
250	H	0	CH=CH	H	<chem>CCN1CCNCC1</chem>
251	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCNCC1</chem>
252	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCN1CCN(C1)C2CCCCC2</chem>
253	H	0	OCH ₂	H	<chem>CCCCN1CCN(C1)Cc2ccccc2</chem>
254	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCN1CCN(CCc2ccccc2)CC1</chem>
255	H	0	CH ₂ CH ₂	H	<chem>CCCCN1CCN(C1)C(C)c2ccccc2</chem>
256	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(C1)Cc2c(c3ccccc3)ccccc2</chem>
257	H	0	OCH ₂	H	<chem>CCCCN1CCN(C1)CC(c2ccccc2)c3ccccc3</chem>
258	H	0	CH=CH	H	<chem>C#CCN1CCN(C1)CC(c2ccccc2)c3ccccc3</chem>
259	H	0	CH ₂ CH ₂	H	<chem>CCOCCN1CCN(C1)CC(c2ccccc2)c3ccccc3</chem>

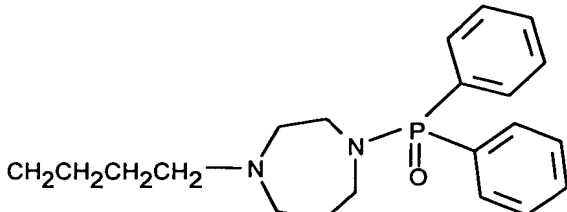
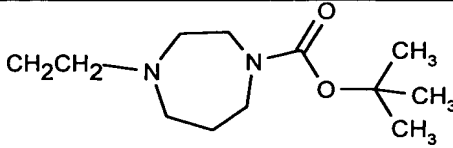
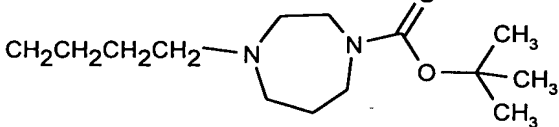
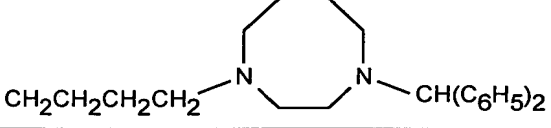
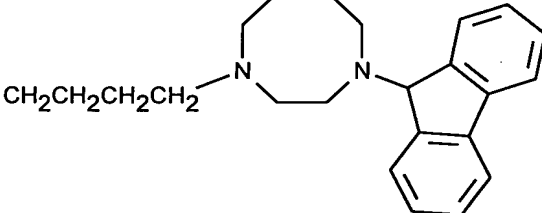
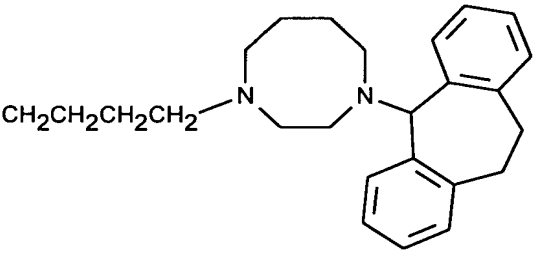
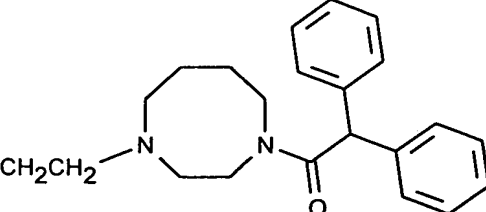
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
260	H	0	CH ₂ CHF	H	
261	H	0	C ≡ C	H	
262	H	0	CH=CH	H	
263	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
264	H	0	CH=CH	H	
265	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
266	H	0	CH=CH	H	"
267	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
268	H	0	CH=CH	H	"

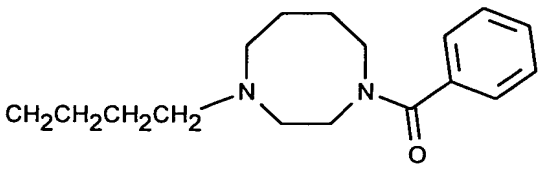
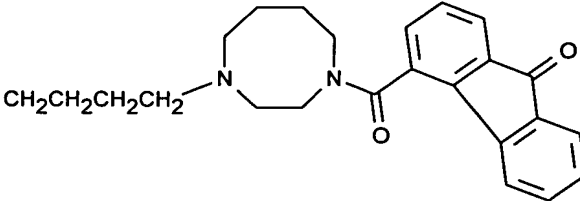
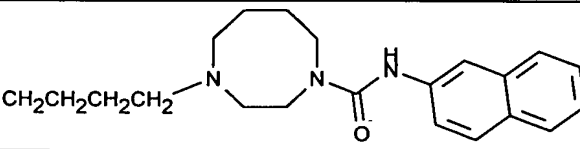
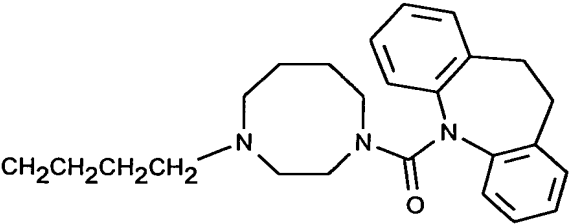
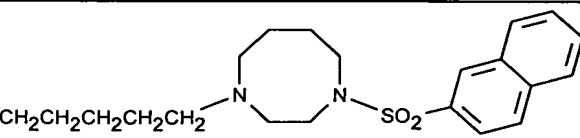
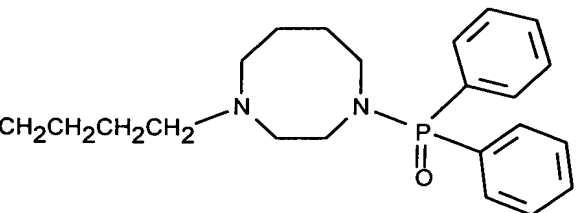
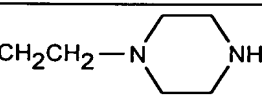
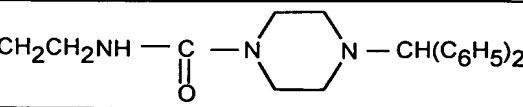
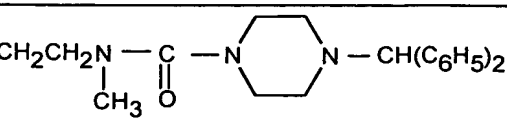
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
269	H	0	$\text{CH}=\text{C}$ CH_3	H	"
270	H	0	CH_2CH_2	H	
271	H	0	$\text{CH}=\text{CH}$	H	"
272	H	0	$\text{CH}=\text{CH}$	H	
273	H	0	CH_2CH_2	H	
274	H	0	OCH_2	H	"
275	H	0	$\text{CH}=\text{CH}$	H	"
276	6-CF ₃	0	$\text{CH}=\text{CH}$	H	"
277	H	1	$\text{CH}=\text{CH}$	H	"
278	H	0	$\text{CH}=\text{CH}$	CH ₃	"
279	H	0	CH_2CH_2	H	

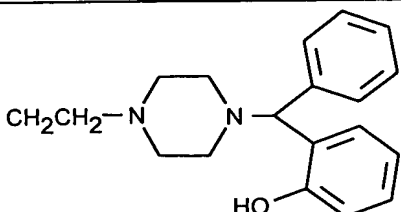
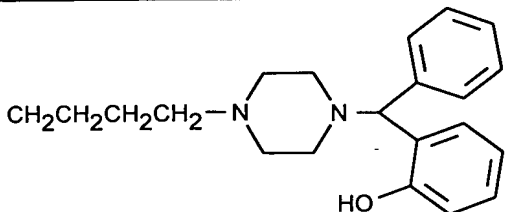
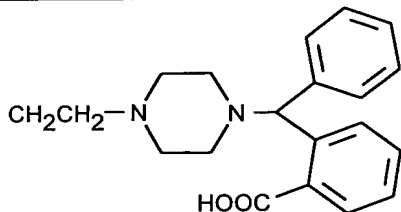
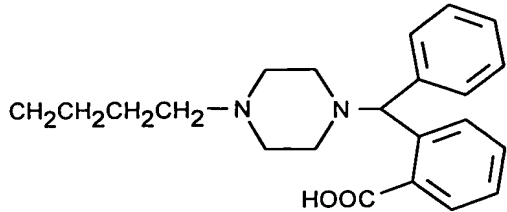
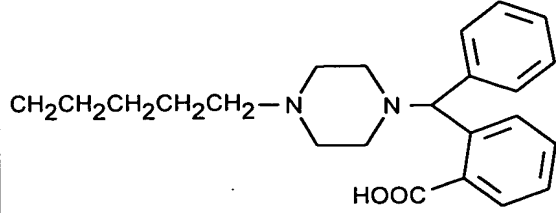
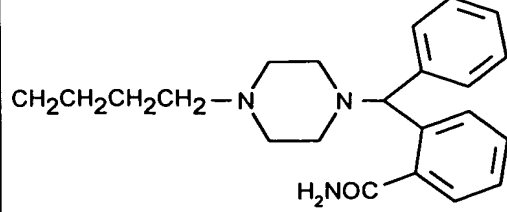
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
280	H	0	CH=CH	H	<chem>CCOCCN1CCCCC1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3</chem>
281	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCCN1CCCCC1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3</chem>
282	H	0	CH ₂ CH ₂	H	<chem>CCN1CCCCC1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=N3</chem>
283	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=N3</chem>
284	H	0	CH ₂ CH ₂	H	<chem>CCN1CCCCC1C(=O)CC2=CC=CC=C2</chem>
285	H	0	CH=CH	H	<chem>CC=CCN1CCCCC1C(=O)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3</chem>

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
286	H	0	CH ₂	H	
287	H	0	CH=CH	H	
288	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
289	H	0	CH=CH	H	
290	H	0	CH=CH	H	
291	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
292	H	0	CH=CH	H	
293	H	0	CH=CH	H	
294	H	0	CH ₂ CH ₂	H	

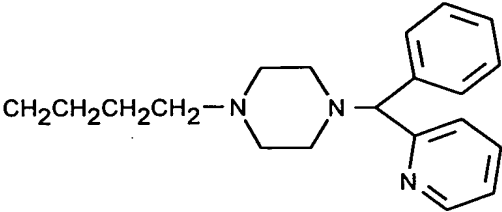
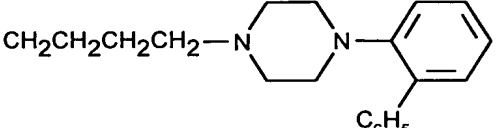
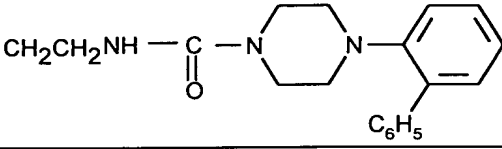
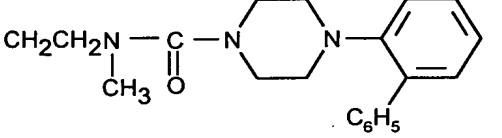
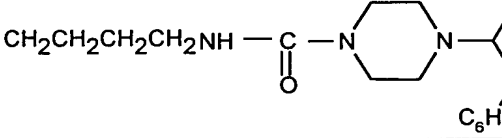
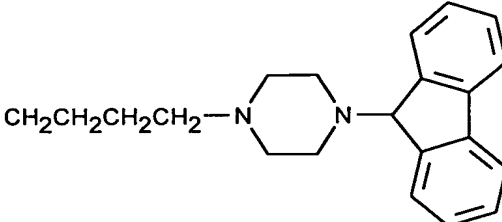
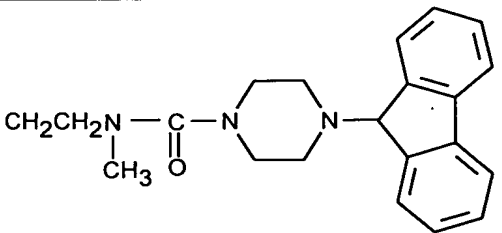
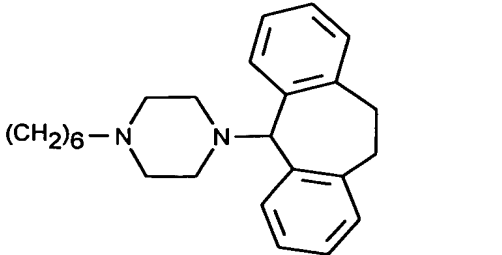
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
295	H	0	CH=CH	H	
296	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
297	H	0	CH=CH	H	
298	H	0	CH=CH	H	
299	H	0	CH=CH	H	
300	H	0	OCH ₂	H	
301	H	0	CH=CH	H	
302	H	0	CH ₂ CH ₂	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
303	H	0	CH=CH	H	
304	H	0	CH=CH	H	
305	H	0	CH=CH	H	
306	H	0	CH=CH	H	
307	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
308	H	0	CH=CH	H	
309	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
310	H	0	CH=CH	H	

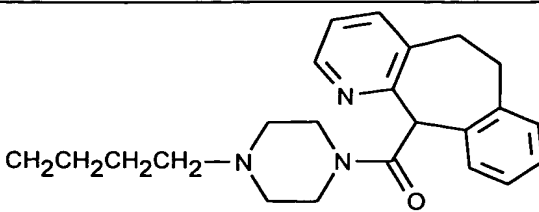
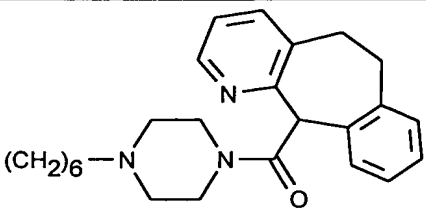
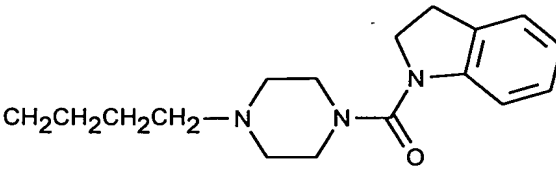
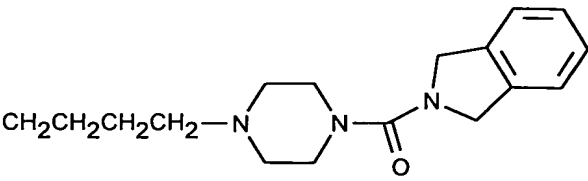
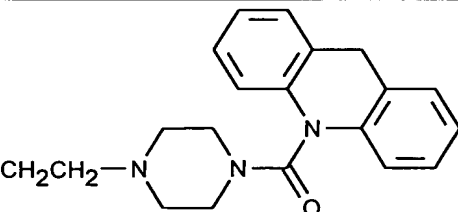
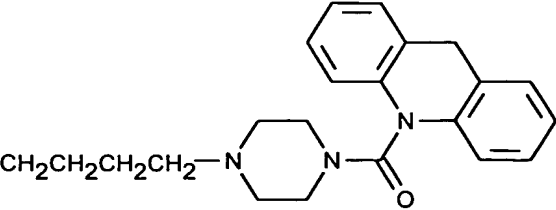
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
311	H	0	CH=CH	H	
312	H	0	CH=CH	H	
313	H	0	OCH ₂	H	
314	H	0	CH=CH	H	
315	H	0	CH=CH	H	
316	H	0	CH=CH	H	
317	H	0	CH=CH	H	
318	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
319	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
320	H	0	CH=CH	CH ₃	

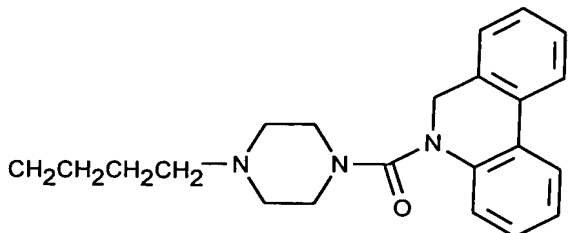
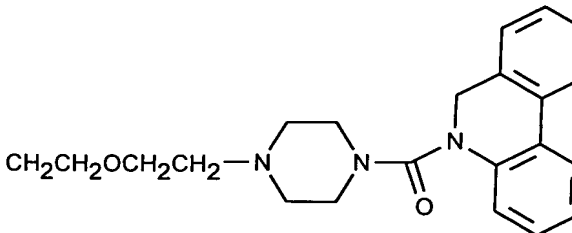
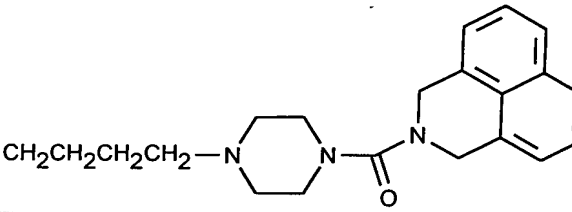
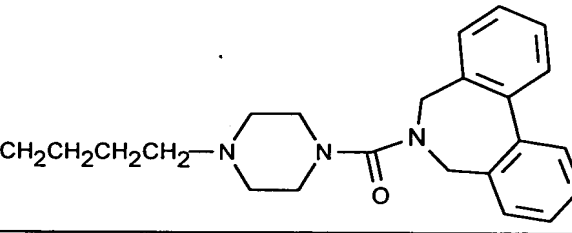
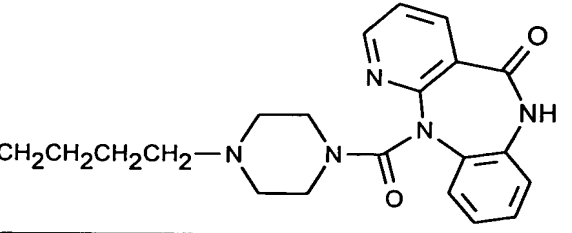
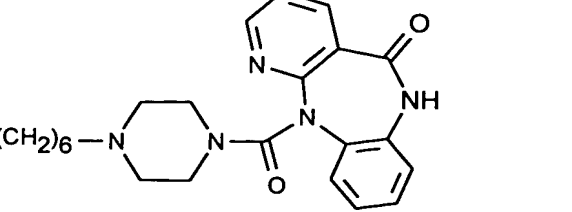
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
321	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH} - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N} - \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
322	H	0	CH=CH	H	
323	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
324	H	0	CH=CH	H	"
325	H	0	CH=CH	H	
326	H	0	CH=CH	H	
327	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
328	H	0	CH=CH	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
329	H	0	CH=CH	H	
330	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
331	H	0	CH=CH	H	
332	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
333	H	0	CH=CH	H	"
334	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
335	H	0	CH=CH	H	
336	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
337	H	0	CH=CH	H	"

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
338	H	0	SCH ₂	H	
339	H	0	SCH ₂	H	
340	H	0	CH=CH	H	
341	H	0	CH ₂ CH ₂	CH ₃	
342	H	0	CH=CH	H	
343	H	0	SCH ₂	H	
344	H	0	CH=CH	CH ₃	
345	H	0	SCH ₂	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
346	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{piperazine})-\text{N}(\text{fluorenyl})$
347	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{piperazine})-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})$
348	H	0	CH ₂ CH ₂	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{piperazine})-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)$
349	H	0	CH=CH	H	"
350	H	0	CH ₂ CH ₂	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{piperazine})-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4(\text{HOOC})$
351	H	0	CH=CH	H	"
352	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{piperazine})-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4(\text{H}_2\text{NOC})$
353	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{piperazine})-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4(\text{H}_3\text{CS})$
354	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{piperazine})-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})$
355	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{piperazine})-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH}, \text{NH}_2)$
356	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{piperazine})-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{fluorenyl})$

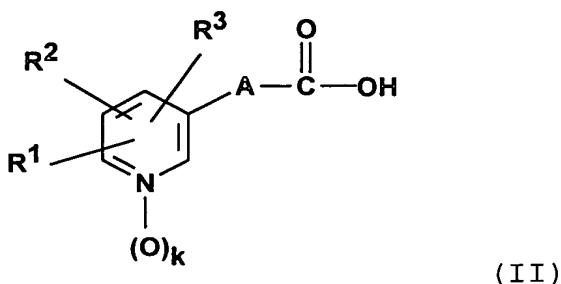
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
357	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
358	H	0	CH=CH	H	"
359	H	0	CH=CH	H	
360	H	0	CH=CH	H	
361	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
362	H	0	CH ₂ CH ₂	H	
363	H	0	CH=CH	H	"
364	H	0	CH=CH	H	
365	H	0	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	

Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
366	H	0	CH=CH	H	
367	H	0	CH=CH	H	
368	H	0	CH=CH	H	
369	H	0	OCH ₂	H	"
370	H	0	CH=CH	H	
371	H	0	SCH ₂	H	"
372	H	0	CH=CH	H	
373	H	0	CH=CH	H	

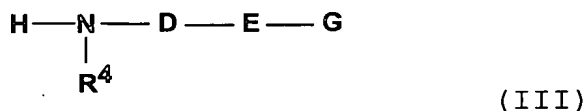
Nr	R ¹ - R ³	k	A	R ⁴	D-E-G
374	H	0	CH=CH	H	
375	H	0	SCH ₂	H	
376	H	0	CH=CH	CH ₃	
377	H	0	CH=CH	H	
378	H	0	CH=CH	H	
379	H	0	CH=CH	H	
380	H	0	CH=CH	H	

Weiterer Gegenstand der Ansprüche sind an sich bekannte Analogieverfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I). Nach der

Verfahrensvariante (A) werden Verbindungen der Formel (I) in der Weise erhalten, daß man Carbonsäuren der Formel (II),



worin R^1 , R^2 , R^3 , A und k die oben angegebene Bedeutung haben, oder ihre reaktiven Derivate mit Verbindungen der Formel (III) umsetzt,



worin D, E, G und R^4 die oben und in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Reaktive Derivate der Verbindung (II) können beispielsweise sein aktivierte Ester, Anhydride, Säurehalogenide (insbesondere Säurechloride), einfache niedrige Alkylester. Geeignete aktivierte Ester sind z.B. der p-Nitrophenylester, 2,4,6-Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Cyanomethylester, Ester des N-Hydroxysuccinimids, N-Hydroxyphthalimids, 1-Hydroxybenzotriazols, N-Hydroxypiperidins, 2-Hydroxypyridins, 2-Mercaptopyridins usw. Anhydride können sowohl symmetrische Anhydride oder gemischte sein, wie man sie beispielsweise mit Pivaloylchlorid oder mit Chlorformiaten erhält. Hierzu können aromatische (z.B. Chlorameisensäurephenylester), araliphatische (z.B. Chlorameisensäurebenzylester) oder aliphatische Chlorformiate (z.B. Chlorameisensäuremethylester, -ethylester oder -isobutylester) verwendet werden.

Die Umsetzung der Verbindungen (II) mit den Verbindungen (III) kann auch in Gegenwart von Kondensationsmitteln wie Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid, N,N'-Carbonyldiimidazol, 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin usw. ausgeführt werden. Verwendet man Carbodiimide als Kondensationsmittel, können vorteilhaft Reagentien wie N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, 1-Hydroxybenzotriazol, N-Hydroxypiperidin usw. zugesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (III) können sowohl als freie Basen als auch in Form ihrer Säureadditionssalze zur Umsetzung verwendet werden. Zu bevorzugen sind hierbei die Salze anorganischer Säuren, also beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide oder Sulfate.

Die Umsetzung der Verbindungen (II) oder ihrer reaktiven Derivate mit den Verbindungen (III) wird üblicherweise in einem geeigneten, vorzugsweise inerten Lösungsmittel ausgeführt. Als Beispiele seien genannt aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe (z.B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen), Ether (z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Glycoldimethylether), Ethylacetat, Acetonitril oder polare aprotische Lösemittel wie z.B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische aus zwei oder mehreren davon verwendet werden.

Die Reaktion wird ggf. in Gegenwart einer Hilfsbase ausgeführt. Geeignete Beispiele hierfür sind Alkalimetallcarbonate (Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat), Alkalimetallhydrogencarbonate (Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat), oder organische Basen wie beispielsweise Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin. Als Base kann auch ein entsprechender Überschuß der Verbindung (III) verwendet werden. Werden die Verbindungen (III) in Form ihrer Säureadditionssalze eingesetzt, so ist es zweckmäßig, die Menge der eingesetzten Hilfsbase äquivalent zu berücksichtigen.

Die Reaktionstemperaturen können - je nach Reaktivität der Ausgangsprodukte - in einem weiten Bereich variieren. Im allgemeinen wird die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -40°C und

180°C, vorzugsweise zwischen -10°C und 130°C durchgeführt, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels.

Die Ausgangsverbindungen bzw. Zwischenprodukte (II) und (III) sind bekannt bzw. können nach bekannten Verfahren in analoger Weise hergestellt werden. Darüber hinaus ist deren Herstellung nachfolgend anhand repräsentativer Beispiele beschrieben. Verbindungen der Formel (I) können nach der Variante gemäß

Verfahren (B) auch durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden, worin G Wasserstoff ist, wobei letztere selbst erfindungsgemäße, antiproliferative Wirkstoffe sind (wie aus den Definitionen für die allgemeine Formel hervorgeht). Die Umsetzung der Verbindungen gemäß Formel (I) erfolgt dabei mit einer Verbindung der Formel (IV),



in der G die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat und L eine geeignete Abgangsgruppe oder reaktive Gruppe ist. Die Art der Abgangsgruppe oder der reaktiven Gruppe L und die Bedingungen der Umsetzung hängen von der Natur der Gruppe G ab. Nach einer weiteren Variante gemäß

Verfahren (B1) lassen sich Verbindungen der Formel (I), in denen G mit Ausnahme von Wasserstoff die Bedeutung von G¹ gemäß vorstehender Definition hat, auch in der Weise synthetisieren, daß man Verbindungen der Formel (I), in denen G Wasserstoff ist, mit einem geeigneten Alkylierungsmittel bzw. Arylierungsmittel der Formel (IV) umsetzt, worin G ein definitionsgemäßer Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroar-alkylrest ist und die Austrittsgruppe L ein reaktives Derivat eines Alkohols sein kann, beispielsweise ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Iod, oder ein Sulfonsäureester, also beispielsweise eine Methansulfonyloxygruppe, Trifluormethansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, Benzolsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, p-Brombenzolsulfonyloxy-, m-Nitrobenzolsulfonyloxygruppe usw. Eine reaktive Gruppe L kann z.B. eine endständige Epoxidgruppe sein.

Die Umsetzung der Verbindungen (I), in denen G Wasserstoff ist, und (IV) erfolgt üblicherweise in einem geeigneten inerten Lösungsmittel. Solche Lösungsmittel können z.B. sein aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylol), Ether (z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Glycoldimethylether), Ethylacetat, Acetonitril, Ketone (Aceton, Ethylmethylketon), polare protische Lösungsmittel wie Alkohole (Ethanol, Isopropanol, Butanol, Glycolmonomethylether) oder polare aprotische Lösemittel wie z. B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische aus zwei oder mehreren verwendet werden. Vorzugsweise werden die Umsetzungen in Gegenwart von Basen durchgeführt, wobei die gleichen Basen wie die oben im Verfahren (A) genannten zur Anwendung kommen können. Werden als Verbindung (IV) Chloride oder Bromide eingesetzt, so läßt sich die Umsetzung durch Zusatz von Alkalimetalliodiden, z.B. Natriumiodid, Kaliumiodid, beschleunigen. Die Reaktionstemperaturen können je nach Reaktivität der Edukte zwischen 0°C und 180°C variieren, liegen bevorzugt jedoch zwischen 20°C und 130°C. Nach der Variante gemäß

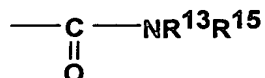
Verfahren (B2) schließlich lassen sich Verbindungen der Formel (I), worin G einen Acylrest, einen Carbamoylrest, einen Sulfonylrest oder einen Phosphinoylrest gemäß vorstehender Definition darstellt, auch in der Weise darstellen, daß man Verbindungen der Formel (I), in denen G Wasserstoff ist, mit einer Carbonsäure, Carbaminsäure, Sul-fonsäure bzw. Phosphinsäure der Formel (V),



worin G einen definitionsgemäßen Acyl-, Carbamoyl-, Sulfonyl- oder Phosphinoylrest bedeutet, oder ihren reaktionsfähigen Derivaten umsetzt. Bevorzugte reaktionsfähige Derivate der Carbonsäuren bzw. Sulfonsäuren (V) sind symmetrische oder unsymmetrische Carbonsäureanhydride bzw. Sulfonsäureanhydride oder Carbonsäure- bzw. Sulfonsäurehalogenide, insbesondere Carbonsäure- bzw. Sulfonsäurechloride. Bevorzugte reaktionsfähige Derivate der Carbaminsäuren bzw. Phosphinsäuren sind die Carbamoylhalogenide bzw. Phosphinoylhalogenide, insbesondere Carbaminsäure- bzw. Phosphinsäurechloride. Die Umsetzung der Säuren (V) bzw. ihrer reaktiven Derivate mit den Verbindungen (I), in denen G Wasserstoff ist, erfolgt dabei vorzugsweise in Gegen-

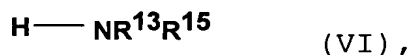
wart von Hilfsbasen in Lösemitteln und unter den nämlichen Bedingungen, wie sie im Verfahren (A) beschrieben sind.

Verbindungen der Formel (I), in denen G einen Carbamoylrest gemäß der Definition (G2b) mit $r = 0$ darstellt, also eine Gruppe



bedeutet, können auch gemäß der Variante nach

Verfahren (B3) dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff ist, mit einem Carbonylgruppenüberträger zu einem Zwischenprodukt umsetzt und nachfolgend, ohne Reinigung oder Isolierung des Zwischenprodukts mit einem primären oder sekundären Amin der Formel (VI),



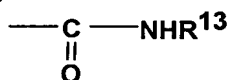
worin R^{13} und R^{15} bzw. die Gruppe $\text{---NR}^{13}\text{R}^{15}$ die obenstehenden Bedeutungen haben, zur Reaktion bringt.

Als besonders reaktive Carbonylgruppenüberträger haben sich der Kohlendisäuretrichlormethylester (Triphosgen) und Carbonyldiimidazol erwiesen. Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff ist, mit Triphosgen bzw. Carbonyldiimidazol erfolgt üblicherweise in einem absoluten, inerten Lösemittel in Gegenwart eines tertiären organischenamins als Hilfsbase in der Weise, daß man die Lösung der Verbindungen (I) und der Hilfsbase langsam zur Lösung einer äquivalenten Menge des Carbonylgruppenüberträgers fließen läßt. Die Umsetzung erfordert hierbei ein Molverhältnis von 1:1 für die Reaktion von Verbindung (I) und Carbonyldiimidazol, dagegen ein Molverhältnis von 1:0,35 bei Verwendung von Triphosgen. Nach vollständiger Umsetzung der Komponenten zum Zwischenprodukt wird die Verbindung (VI) in stöchiometrischer Menge, im Überschuß als Lösung oder in Substanz hinzugefügt, wobei die Reaktion üblicherweise bei erhöhter Temperatur zu Ende geführt wird. Geeignete inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Benzol, Toluol, Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe (z.B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen), Ether (z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan), Ester wie Ethylacetat, Butylacetat, Acetonitril oder polare

aprotische Lösemittel wie Formamid oder Dimethylformamid. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische verschiedener Lösemittel verwendet werden. Manchmal ist es vorteilhaft, die erste Teilreaktion bei niedriger Temperatur in einem niedrigviskosen, leichtflüchtigen Lösemittel auszuführen und nach Bildung des Zwischenproduktes das Lösemittel zu entfernen und durch ein höhersiedendes Lösungsmittel zu ersetzen. Als Hilfsbasen eignen sich Amine wie beispielsweise Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin.

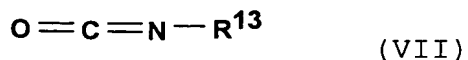
Werden die Verbindungen (I) oder (VI) als Salze eingesetzt, wird die Menge der Hilfsbase demgemäß erhöht. Die Reaktionstemperaturen können für die erste Teilreaktion zwischen -40°C und 50°C , bevorzugt bei 0°C bis 30°C vorliegen, für die zweite Teilreaktion zwischen 0°C und 150°C , bevorzugt 20°C bis 120°C betragen. Nach der Variante gemäß

Verfahren (B4) schließlich können Verbindungen der Formel (I), in denen G einen Carbamoylrest gemäß der Definition (G2b) mit $r = 0$ und $R^{15} = \text{Wasserstoff}$, d.h. eine Gruppe



darstellt,

auch in der Weise hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff ist, mit einem Isocyanat der Formel (VII), in der R^{13} die definitionsgemäßen Bedeutungen hat,



zur Reaktion bringt.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff ist, mit den Isocyanaten der Formel (VII) erfolgt dabei in einem absoluten, inerten Lösemittel, das ein Kohlenwasserstoff wie Pentan, Hexan, Heptan, Benzol, Toluol, oder Xylol sein kann, ein chlorierter Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen, ein Ether (z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan), Ester wie Ethylacetat, Butylacetat, oder ein polares aprotisches Lösemittel wie Formamid oder Dimethylformamid. Es lassen sich auch Gemische verschiedener Lösemittel verwenden. Die Reaktionstemperaturen kön-

nen dabei im Bereich von -20°C bis 150°C variieren, liegen bevorzugt jedoch bei 20°C bis 100°C .

Die Verbindungen gemäß Formel (I), in denen G Wasserstoff darstellt, sind, wie bereits erwähnt, selbst erfindungsgemäße Wirkstoffe mit tumorwachstumshemmender Aktivität. Unabhängig von ihrer therapeutischen Anwendbarkeit stellen sie jedoch auch nützliche Zwischenverbindungen zur Herstellung einer Vielzahl anderer erfindungsgemäßer Verbindungen entsprechend der Verfahrensvarianten (B1) bis (B4) dar.

Prinzipiell können die Verbindungen der Formel (I), in denen G Wasserstoff darstellt, nach Verfahren (A) durch Umsetzung einer Carbonsäure der Formel (II) mit Aminen der Formel (III) hergestellt werden, worin G Wasserstoff ist, wie oben beschrieben. Da die Verbindungen der Formel (III) mit Wasserstoff als G jedoch α,ω -Diamine darstellen, ist bei ihrer Umsetzung mit den Carbonsäuren (II) oder ihren reaktiven Derivaten stets die Bildung von Produktgemischen zu erwarten, die eine nachfolgende Trennung erforderlich macht.

Demgegenüber werden Verbindungen der Formel (I), in denen G Wasserstoff ist, wesentlich vorteilhafter aus anderen Verbindungen der Formel (I) hergestellt, in denen G eine unter milden Bedingungen selektiv abspaltbare Gruppe ist, das heißt, einer Stickstoff-Schutzgruppe entspricht.

Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) mit tumorwachstumshemmenden Eigenschaften sind hierzu besonders Verbindungen geeignet, worin G eine Benzylgruppe, eine 4-Methoxybenzylgruppe, eine Diphenylmethylgruppe, eine Triphenylmethylgruppe, eine Benzyloxycarbonylgruppe, eine Methoxy- bzw. Ethoxycarbonylgruppe, eine tert-Butoxycarbonylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe oder eine Trifluoracetylgruppe darstellt. So lassen sich beispielsweise Verbindungen der Formel (I) mit Benzyl-, Diphenylmethyl-, Triphenylmethyl- oder Benzyloxycarbonylgruppen als G bereits bei Raumtemperatur unter milden Bedingungen katalytisch mit elementarem Wasserstoff oder durch Transferhydrierung in Verbindungen der Formel (I) mit Wasserstoff als G überführen. Verbindungen der Formel (I) mit einer 4-Methoxybenzylgruppe werden durch selektive Oxidation mit Am-

moniumcer(IV)-nitrat in Verbindungen der Formel (I) mit Wasserstoff als G umgewandelt. Die Abspaltung einfacher Alkoxy-carbonylgruppen wie der Methoxy- oder Ethoxycarbonylgruppe ebenso wie der Trifluoracetylgruppe als G in Verbindungen der Formel (I) gelingt durch alkalische Hydrolyse unter milden Bedingungen, ohne daß die A und D verknüpfende Amidfunktion gespalten wird. Dies gilt sinngemäß für die Spaltung der Triphenylmethylgruppe und der tert-Butoxycarbonylgruppe in Form von G in Verbindungen der Formel (I), die in saurem Medium unter milden Bedingungen erfolgt. Verbindungen der Formel (I) mit einer Allyloxycarbonylgruppe als Bedeutung für G schließlich lassen sich in neutralem Medium palladiumkatalysiert in solche mit Wasserstoff als Bedeutung für G überführen. Alle diese Verfahren sind der Fachwelt wohlbekannt und überdies auch in verschiedenen Monographien dokumentiert, vergleiche beispielsweise Greene, Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, New York, 1991.

Die nach den Verfahren (A) oder (B) hergestellten Verbindungen der Formel (I) können in an sich bekannter Weise isoliert und gereinigt werden, beispielsweise indem nach Abdestillieren des Lösungsmittels der Rückstand einem Verteilungs-, Extraktions-, Umfällungs- oder Umkristallisationsverfahren oder einer anderen Reinigungsmethode unterworfen wird. Bevorzugt hierfür sind die Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial oder die präparative Mittel- oder Hochdruckchromatographie (HPLC).

Die Verbindungen (I) werden üblicherweise zunächst in Form ihrer freien Basen oder deren Hydrate oder Solvate erhalten, je nach Art der Isolierung und Reinigung. Ihre Additionssalze mit pharmakologisch geeigneten Säuren erhält man in üblicher Weise durch Umsetzung der Base mit der gewünschten Säure in einem geeigneten Lösungsmittel. Je nach Anzahl der basischen Zentren der Verbindungen (I) können ein oder mehrere Äquivalente Säure pro Mol Base gebunden werden.

Geeignete Lösungsmittel sind z.B. chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform; Ether wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran; Acetonitril; Ketone wie Aceton oder Ethylmethylketon; Ester wie Methylacetat oder Ethylacetat oder niedermolekulare Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol; und Wasser. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Ge-

mische aus zwei oder drei Lösemitteln verwendet werden. Die Salze können durch Auskristallisieren, Ausfällen oder Verdampfen des Lösemittels gewonnen werden. Sie fallen hierbei ggf. als Hydrate oder Solvate an.

Aus den Salzen lassen sich die Basen durch Alkalisieren zurückgewinnen, beispielsweise mit wäßriger Ammoniaklösung, Alkali-carbonat oder verdünnter Alkalilauge.

Die folgenden Synthesebeispiele für Endprodukte sowie für Ausgangs- bzw. Zwischenprodukte sind zur Erläuterung der vorstehend angegebenen Verfahrensvarianten und beanspruchten Verbindungen gedacht:

SYNTHESEBEISPIELE
für erfindungsgemäße Endprodukte gemäß der Formel (I)

In den Herstellungsbeispielen für Endprodukte stehen die Abkürzungen für folgende Begriffe:

Schmp.	= Schmelzpunkt,
RT	= Raumtemperatur,
MPLC	= Mitteldruckchromatographie,
THF	= Tetrahydrofuran,
DMF	= Dimethylformamid,
abs.	= absolut,
CDI	= Carbonyldiimidazol,
EDC	= N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid. Hydrochlorid,
HOBT	= 1-Hydroxybenzotriazol,
TEA	= Triethylamin.

¹H-NMR-Spektrum = Protonenresonanzspektrum, aufgenommen bei 100 MHz. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm gegen TMS als Standard ($\delta = 0.0$) angegeben, wobei

s	= Singulett,
d	= Dublett,
t	= Triplett,
dt	= Dublett-Triplett,
m	= Multiplett,
Ar	= Aromat,
Py	= Pyridin

bedeuten.

Beispiel 1

N-[3-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-propoxy]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 30)

3,8 g (22,9 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure werden in 40 ml abs. Dichlormethan suspendiert und nach Zugabe von zwei Tropfen Pyridin im Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abge-

kühlt. 5 ml (58,5 mmol) Oxalylchlorid werden langsam zugegeben, und die Mischung zuerst 30 min unter Eiskühlung und dann über Nacht bei RT gerührt. Anschließend destilliert man Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid am Rotationsverdampfer ab. Um das Oxalylchlorid vollständig zu beseitigen, wird der farblose Rückstand noch 2 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene Säurechlorid wird ohne weitere Reinigung in 30 ml abs. Dichlormethan suspendiert und im Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 7,45 g (22,9 mmol) 3-(4-Diphenylmethyl-piperazinyl)-propyl-hydroxylamin werden in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst und zu dieser Suspension zugetropft. Nach der vollständigen Zugabe wird das Eisbad entfernt, und die Reaktion noch zwei Stunden bei RT gerührt. Die Mischung wird anschließend eingeeengt, in 10%iger Natronlauge aufgenommen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (99/1 bis 85/15) chromatographisch gereinigt und nach Evaporieren des Lösungsmittels zweimal aus Essigsäureethylester kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 115 - 117°C; Ausbeute 3,66 g (35%).

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ (456,6)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH})$	3200 cm^{-1}
$\nu(\text{C=O})$	1660 cm^{-1}
$\nu(\text{C=C})$	1630 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (DMSO- D_6):

1.50 - 1.90	(2H, m, C-CH ₂ -C)
2.05 - 2.65	(10H, m, Piperazin, N-CH ₂)
3.86	(2H, t, OCH ₂ , J=6.1 Hz)
4.24	(1H, s, Ar ₂ CH)
6.54	(1H, d, CH=CHCO, J=16.0 Hz)
7.05 - 7.70	(13H, m, Ar, Py, NH, CH=CHCO)
7.90 - 8.15	(1H, m, Py)
8.50 - 8.70	(1H, m, Py)
8.70 - 8.90	(1H, m, Py)

Beispiel 2**N-[4-(4-Diphenylphosphinoyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 234)**

2,7g (18 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure und 3,1 g (19 mmol) CDI werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 100 ml abs. THF unter Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde wird auf RT abgekühlt und 7,0 g (19 mmol) 4-(4-Diphenyl-phosphinoyl-piperazin-1-yl)-butylamin, gelöst in 30 ml abs. THF, werden zugetropft. Nach erfolgter Zugabe rührt man noch drei Stunden bei RT und läßt über Nacht stehen. Die Mischung wird in 150 ml Wasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (85/15) chromatographisch vorgereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der farblose ölige Rückstand durch eine präparative Mitteldruckchromatographie mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (93/7) weiter gereinigt: Ausbeute 3,5 g (40%) als amorpher Feststoff.

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{P}$ (488,5)

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):

- 1.40 - 1.80 (4H, m, C-CH₂-CH₂-C)
- 2.20 - 2.60 (6H, m, Piperazin,
N-CH₂)
- 2.90 - 3.25 (4H, m, Piperazin)
- 3.25 - 3.55 (2H, m, CONHCH₂)
- 6.53 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
- 6.70 - 6.95 (1H, m, NH)
- 7.00 - 8.00 (13H, m, Ar, Py,
CH=CHCO)
- 8.54 (1H, dd, Py, J=1.4Hz,
J=4.8Hz)
- 8.70 (1H, d, Py, J=1.8Hz)

Beispiel 3**N-[4-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-3-hydroxy-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 29)**

Herstellung analog zu Beispiel 2.

Ansatzgröße: 2,0 g (13,3 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 2,4 g (14,6 mmol) CDI und 4,5 g (13,3 mmol) 4-(4-Diphenyl-methyl-piperazin-1-yl)-3-hydroxy-butylamin. Die Zugabe des Amins erfolgt bei -10°C . Anschließend wird noch eine Stunde bei 0°C gerührt.

Bei der Reinigung wird zuerst mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) chromatographiert, anschließend einmal aus 20 ml Ethanol und zweimal aus je 50 ml Essigsäureethylester kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. $168 - 171^{\circ}\text{C}$; Ausbeute 0,4 g (6%).

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$ (470,6)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3270 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ $1660, 1565\text{ cm}^{-1}$
 $\nu(\text{C=C})$ 1615 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):
 1.25 - 2.00 (2H, m, C-CH₂-C)
 2.05 - 2.85 (10H, m, Piperazin, N-CH₂)
 3.00 - 3.60 (2H, m, CH-OH)
 3.60 - 4.00 (2H, m, CONHCH₂)
 4.22 (1H, s, Ar₂CH)
 6.44 (1H, d, CH=CHCO, $J=15.7\text{ Hz}$)
 6.60 - 8.85 (1H, m, NH)
 6.95 - 7.60 (11H, m, Ar, Py)
 7.58 (1H, d, CH=CHCO, $J=15.7\text{ Hz}$)
 7.65 - 7.90 (1H, m, Py)
 8.45 - 8.65 (1H, m, Py)
 8.65 - 8.85 (1H, m, Py)

Beispiel 4**N-[4-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-4-oxo-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 31)**

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 2,3 g (15,4 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 4 ml (46,8 mmol) Oxalylchlorid und 5,2 g (15,4 mmol) 4-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-4-oxo-butylamin.

Bei der Reinigung wird zuerst mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10) chromatographiert, anschließend zweimal aus 400 ml Essigsäureethylester und 300 ml Ethylmethylether kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 179 - 180°C; Ausbeute 3,2 g (45%).

$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ (468,6)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3240 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1665, 1550 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):
 1.70 - 2.10 (2H, m, C-CH₂-C)
 2.15 - 2.65 (6H, m, Piperazin, CO-CH₂)
 3.20 - 3.80 (6H, m, CONHCH₂, Piperazin)
 4.20 (1H, s, Ar₂CH)
 6.45 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
 6.75 - 7.00 (1H, m, NH)
 7.05 - 7.55 (11H, m, Ar, Py)
 7.58 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
 7.70 - 7.90 (1H, m, Py)
 8.45 - 8.65 (1H, m, Py)
 8.65 - 8.85 (1H, m, Py)

Beispiel 5**N-[3-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl-sulfonyl)-propyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 32)**

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 0,5 g (3,3 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 2 ml (23,4 mmol) Oxalylchlorid und 1,24 g (3,3 mmol) 3-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl-sulfonyl)-propylamin.

Bei der Reinigung wird zuerst mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) chromatographiert, anschließend aus 75 ml Essigsäureethylester kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 167 - 168°C; Ausbeute 0,7 g (84%).

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (504,6)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3360 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1660, 1540 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 2.00 - 2.35 (2H, m, C-CH₂-C)
 2.35 - 2.65 (4H, m, Piperazin)
 3.00 (2H, t, $\text{SO}_2\text{-CH}_2$, J=7.1 Hz)
 3.20 - 3.40 (4H, m, Piperazin)
 3.57 (2H, dt, CONHCH_2 , J=6.4 Hz, J=12.8 Hz)
 4.27 (1H, s, Ar_2CH)
 6.10 - 6.35 (1H, m, NH)
 6.47 (1H, d, CH=CHCO , J=15.7 Hz)
 7.05 - 7.55 (11H, m, Ar, Py)
 7.63 (1H, d, CH=CHCO , J=15.7 Hz)
 7.70 - 7.95 (1H, m, Py)
 8.50 - 8.65 (1H, m, Py)
 8.70 - 8.85 (1H, m, Py)

Beispiel 6

N-{2-[2-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-ethyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid Trihydrochlorid (Substanz 35 als Trihydrochlorid)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 6,0 g (40 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 9,4 ml (110 mmol) Oxalylchlorid und 12,4 g (36,5 mmol) 2-[2-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-ethylamin.

Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (98/2 bis 95/5) chromatographisch vorgereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Isopropanol gelöst und mit isopropanolischer HCl-Lösung versetzt. Das Gemisch wird einrotiert und das HCl-Salz wird aus 50 ml Methanol/6 Tropfen Diisopropylether kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 157 - 159°C; Ausbeute 0,6 g (3%).

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl}$ (580,0)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3240 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1670, 1550 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1630 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CD_3OD): 3.40 - 4.00 (16H, m, Piperazin, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2$)
 5.58 (1H, s, Ar_2CH)
 7.14 (1H, d, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}\text{CO}$, $J=15.8$ Hz)
 7.30 - 7.95 (10H, m, Ar)
 7.67 (1H, d, $\underline{\text{CH}}=\text{CHCO}$, $J=15.8$ Hz)
 8.10 - 8.25 (1H, m, Py)
 8.80 - 9.00 (2H, m, Py)
 9.15 - 9.20 (1H, m, Py)

Beispiel 7

N-{4-[4-(Bis-(4-fluorphenyl)-methyl)-piperazin-1-yl]-but-2-ynyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid-Trihydrochlorid (Substanz 47 als Trihydrochlorid)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 2,5 g (16,9 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 2 ml (23 mmol) Oxalylchlorid und 6,0 g (16,9 mmol) 4-{4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-but-2-ynylamin.

Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) chromatographisch vorgereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Methanol gelöst und mit methanolischer HCl-Lösung versetzt. Das abgesaugte HCl-Salz wird zuerst aus Isopropanol und anschließend aus Ethanol/ Diisopropylether kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. $160 - 163^\circ\text{C}$; Ausbeute 3,5 g (35%).

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl}$ (595,9)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3240 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1670, 1550 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (D_2O):
 2.95 - 3.55 (8H, m, Piperazin)
 3.80 - 4.10 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CC-CH}_2$)
 5.04 (1H, s, Ar_2CH)
 6.72 (1H, d, CH=CHCO , $J=15.9$ Hz)
 6.85 - 7.60 (9H, m, Ar, CH=CHCO)
 7.80 - 8.00 (1H, m, Py)
 8.50 - 8.70 (2H, m, Py)
 8.70 - 8.85 (1H, m, Py)

Beispiel 8**3-Pyridin-3-yl-N-{4-[4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-acrylamid (Substanz 87)**

Herstellung analog zu Beispiel 2.

Ansatzgröße: 2,7 g (18 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 3,15 g (19 mmol) CDI und 5,0 g (17,4 mmol) 4-[4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butylamin.

Bei der Reinigung wird zuerst mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5 bis 90/10) chromatographiert, anschließend zweimal aus je 40 ml 1-Chlorbutan kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 110 - 114°C; Ausbeute 3,7 g (50%).

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$ (418,6)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3300 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1650, 1530 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1620 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 1.40 - 2.10 (8H, m, C-CH₂-CH₂-C, Cyclohexyl)
 2.25 - 3.10 (12H, m, Piperazin, N-CH₂, Cyclohexyl)
 3.30 - 3.60 (2H, m, CONHCH₂)
 3.70 - 4.00 (1H, m, Cyclohexyl)
 6.50 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
 6.90 - 7.45 (5H, m, Ar, Py, NH)
 7.62 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
 7.50 - 7.90 (2H, m, Py, Ar)
 8.50 - 8.65 (1H, m, Py)
 8.70 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 9**3-Pyridin-3-yl-N-[4-(4-{5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-1-yl}-piperazin-1-yl)-butyl]-acrylamid (Substanz 94)**

1,6 g (11,1 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure und 6,2 ml (44,3 mmol) TEA werden in 80 ml abs. Dichlormethan suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 2,0 g (12,1 mmol) 81%iges HOBt und 2,3 g (12,1 mmol) EDC werden zugegeben und die Mischung 30 min unter Eiskühlung gerührt. 4,0 g (10,1 mmol) 4-[4-(5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butylamin werden zugegeben und die Mischung wird ohne Kühlung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird der Ansatz zweimal mit 25 ml 2M Natronlauge und 25 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (95/5) chromatographisch vorgereinigt und zweimal aus Acetonitril (25 ml und 15 ml) kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 108-109°C; Ausbeute 2,7 g (64%).

C₂₆H₃₄N₄O (418,6)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3260 cm⁻¹
 $\nu(\text{C=O})$ 1650, 1555 cm⁻¹
 $\nu(\text{C=C})$ 1620 cm⁻¹

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): 1.40 - 2.10 (8H, m, C-CH₂-CH₂-C, Cyclohexyl)
 2.25 - 3.30 (14H, m, Piperazin, N-CH₂, Cyclohexyl)
 3.30 - 3.70 (2H, m, CONHCH₂)
 6.51 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz)
 6.70 - 7.45 (5H, m, Ar, Py, NH)
 7.63 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz)
 7.70 - 7.95 (1H, m, Py)
 8.45 - 8.65 (1H, m, Py)
 8.65 - 8.85 (1H, m, Py)

Beispiel 10**N-{4-[(Naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 97)**

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 3,38 g (22,7 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 7,85 g (61,8 mmol) Oxalylchlorid und 8,55 g (20,6 mmol) 4-[(Naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butylamin.

Bei der Aufarbeitung wird zu der Reaktionslösung 40 ml 10%ige Natronlauge zugegeben. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (98/2 bis 96/4) chromatographisch gereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird dreimal mit je 40 ml Essigsäureethylester unter Zugabe von jeweils 5 Tropfen Diisopropylether kristallisiert: Feststoff mit Schmp. 124-125°C; Ausbeute 1,5 g (18%).

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$ (414,6)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH})$	3280 cm^{-1}
$\nu(\text{C=O})$	1650, 1545 cm^{-1}
$\nu(\text{C=C})$	1620 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):

1.45 - 1.95	(4H, m, C-CH ₂ -CH ₂ -C)
2.30 - 3.40	(10H, m, Piperazin, N-CH ₂)
3.30 - 3.60	(2H, m, CONHCH ₂)
6.50	(1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
6.55 - 6.85	(1H, m, NH)
6.95 - 7.95	(8H, m, Ar, Py)
7.63	(1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
8.05 - 8.35	(1H, m, Py)
8.50 - 8.70	(1H, m, Py)
8.70 - 8.85	(1H, m, Py)

Beispiel 11

N-{2-[4-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 138)

5,0 g (14,1 mmol) N-[2-(Piperazin-1-yl)-ethyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid-Trihydrochlorid (Substanz 317 als Trihydrochlorid) und 5,8 ml (42,3 mmol) TEA werden in 65 ml abs. Dichlormethan suspendiert. 4,7 g (15,5 mmol) 11-Methansulfonyloxy-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin gelöst in 60 ml abs. Dichlormethan werden unter Feuchtigkeitsausschluß zugetropft. Die Mischung wird über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird der Ansatz dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) chromatographisch gereinigt. Anschließend erfolgt eine weitere Reinigung mittels MPLC mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5): Ausbeute 4,3 g (44%) als amorpher Feststoff.

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{OS}$ (470,6)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3270 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1655, 1535 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1620 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 2.00 - 2.90 (10H, m, Piperazin, Piperazin- CH_2)
 3.20 - 3.70 (3H, m, CONHCH_2 , SCH_2)
 4.10 (1H, s, Ar_2CH)
 5.90 - 6.50 (2H, m, NH, SCH_2)
 6.49 (1H, d, CH=CHCO , $J=15.7$ Hz)
 6.90 - 7.50 (9H, m, Ar, Py)
 7.62 (1H, d, CH=CHCO , $J=15.7$ Hz)
 7.75 - 7.95 (1H, m, Py)
 8.50 - 8.70 (1H, m, Py)
 8.70 - 8.90 (1H, m, Py)

Beispiel 12**N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 68)**

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 5,8 g (39,1 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 9,1 ml (106 mmol) Oxalylchlorid und 5,0 g (16,1 mmol) 4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butylamin.

Bei der Aufarbeitung wird zu der Reaktionslösung 60 ml 10%ige Natronlauge zugegeben. Die wäßrige Phase wird zweimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 15 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (85/15/2) chromatographisch gereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird zweimal mit 1-Chlorbutan kristallisiert: Feststoff mit Schmp. 115°C ; Ausbeute 3,3 g (46%).

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$ (440,6)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH})$	3280 cm^{-1}
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1650, 1545 cm^{-1}
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1620 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):

1.35 - 1.85	(4H, m, C-CH ₂ -CH ₂ -C)
2.10 - 2.55	(6H, m, Piperazin, N-CH ₂)
2.75 - 3.00	(4H, m, Piperazin)
3.20 - 3.50	(2H, m, CONHCH ₂)
6.44	(1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz)
6.45 - 6.70	(1H, m, NH)
6.95 - 7.85	(12H, m, Ar, CH=CHCO, Py)
8.45 - 8.65	(1H, m, Py)
8.65 - 8.80	(1H, m, Py)

Beispiel 13

N-{4-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 101)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 19,2 g (129 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 15,1 ml (176 mmol) Oxalylchlorid und 37,6 g (117 mmol) 4-(9-Fluorenyl-piperazin-1-yl)-butylamin.

Bei der Aufarbeitung wird zu der Reaktionslösung 150 ml 10%ige Natronlauge zugegeben. Die organische Phase wird mit dreimal mit je 60 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10) chromatographisch gereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird mit 1700 ml Essigsäureethylester kristallisiert: Feststoff mit Schmp. 145-147°C; Ausbeute 39,0 g (73%).

$$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O} \quad (452, 6)$$

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH})$	3300 cm^{-1}
$\nu(\text{C=O})$	$1655, 1530 \text{ cm}^{-1}$
$\nu(\text{C=C})$	1620 cm^{-1}

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): 1.35 - 1.80 (4H, m, C-CH₂-CH₂-C)
2.10 - 2.80 (10H, m, Piperazin,
N-CH₂)
3.20 - 3.50 (2H, m, CONHCH₂)
4.81 (1H, s, Ar₂CH)
6.34 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
6.75 - 7.05 (1H, m, NH)
7.00 - 7.80 (11H, m, Ar, CH=CHCO, Py)
8.40 - 8.60 (1H, m, Py)
8.60 - 8.70 (1H, m, Py)

Beispiel 14

N-{4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 119)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 4,16 g (27,9 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 6,5 ml (76,2 mmol) Oxalylchlorid und 12,2 g (25,4 mmol) 4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butylamin.

Bei der Aufarbeitung wird zu der Reaktionslösung 50 ml 10%ige Natronlauge zugegeben. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (98/2 bis 90/10) chromatographisch vorgereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird viermal mit je 50 ml Essigsäureethylester kristallisiert: Farbloser Feststoff mit Schmp. 119-120°C; Ausbeute 4,9 g (40%).

$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}$ (480,7)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3280 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1670, 1540 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1625 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):
 1.40 - 1.80 (4H, m, $\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}$)
 2.10 - 2.55 (10H, m, Piperazin, $\text{N}-\text{CH}_2$)
 2.55 - 3.00 (2H, m, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$)
 3.20 - 3.50 (2H, m, CONHCH_2)
 4.75 - 4.20 (3H, m, Ar_2CH ,
 $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$)
 6.50 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
 6.90 - 7.40 (10H, m, Ar, Py, NH)
 7.61 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
 7.70 - 7.85 (1H, m, Py)
 8.50 - 8.65 (1H, m, Py)
 8.70 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 15**N-[2-(4-Diphenylacetyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 158)**

8,0g (22,6 mmol) N-[2-(Piperazin-1-yl)-ethyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid Trihydrochlorid (Substanz 317 als Trihydrochlorid) und 13 ml (92,7 mmol) TEA werden in 100 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 6,3 g (24,9 mmol) Diphenylelessigsäurechlorid (90%ig) werden in 70 ml abs. Dichlormethan gelöst und zugetropft. Die Mischung wird ohne weitere Kühlung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird 200 ml Dichlormethan zugegeben und der Ansatz dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird zweimal aus 40 ml und 30 ml Acetonitril kristallisiert. Beigefarbene Kristalle vom Schmp. 174°C. Ausbeute 4,6 g (44%).

$C_{28}H_{30}N_4O_2$ (454,6)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3320 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1675, 1550 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3): 2.10 - 2.60 (6H, m, Piperazin, N-CH₂)
 3.30 - 3.85 (6H, m, Piperazin, CONHCH₂)
 5.20 (1H, s, Ar₂CH)
 6.20 - 6.40 (1H, m, NH)
 6.46 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
 7.10 - 7.40 (11H, m, Ar, Py)
 7.61 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
 7.70 - 7.90 (1H, m, Py)
 8.50 - 8.65 (1H, m, Py)
 8.70 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 16

N-(2-[4-(10,11-Dihydro-dibenzo[b,f]azepin-5-yl-carbonyl)-piperazin-1-yl]-ethyl)-3-pyridin-3-yl-propionamid (Substanz 215)

Herstellung analog zu Beispiel 15.

Ansatzgröße: 8,0 g (21,5 mmol) N-[2-(Piperazin-1-yl)-ethyl]-3-pyridin-3-yl-propionamid Trihydrochlorid, 12,3 ml (88,1 mmol) TEA und 6,1 g (23,6 mmol) 10,11-Dihydro-dibenzo[b,f]azepin-5-carbonylchlorid in 170 ml abs. Dichlormethan.

Bei der Reinigung wird zuerst über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (100/0 bis 90/10) chromatographisch vorgereinigt und nach dem Abziehen des Lösungsmittels aus 10 ml Acetonitril kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 146 - 147°C. Ausbeute 0,7 g (6%).

$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$ (483,6)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3330 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1660, 1535 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 2.10 - 2.60 (8H, m, Piperazin, CO-CH₂, N-CH₂)
 2.96 (2H, t, Py-CH₂, J=7.4 Hz)
 3.10 - 3.45 (10H, m, CONHCH₂, Piperazin, Ar-CH₂-CH₂-Ar)
 5.80 - 6.00 (1H, m, NH)
 7.00 - 7.60 (10H, m, Ar, Py)
 8.35 - 8.55 (2H, m, Py)

Beispiel 17**N-{2-[4-(Naphthalin-2-yl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 227)**

Herstellung analog zu Beispiel 15.

Ansatzgröße: 8,0 g (22,6 mmol) N-[2-(Piperazin-1-yl)-ethyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid-Trihydrochlorid (Substanz 317 als Trihydrochlorid), 13 ml (92,7 mmol) TEA und 5,6 g (24,9 mmol) Naphthalin-2-sulfonsäurechlorid in 180 ml abs. Dichlormethan. Zur Reinigung wird zweimal aus 150 ml und 100 ml Acetonitril kristallisiert. Beigefarbene Kristalle vom Schmp. 183 - 184°C. Ausbeute 4,0 g (39%).

$C_{24}H_{26}N_4O_3S$ (450,6)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(NH)$ 3250 cm^{-1}
 $\nu(C=O)$ 1665, 1555 cm^{-1}
 $\nu(C=C)$ 1625 cm^{-1}

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 2.35 - 2.80 (6H, m, Piperazin, N-CH₂)
 3.00 - 3.35 (4H, m, Piperazin)
 3.44 (2H, dd, CONHCH₂, J=5.5 Hz, J=11.2 Hz)
 5.90 - 6.15 (1H, m, NH)
 6.35 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz)
 7.15 - 8.15 (9H, m, Ar, CH=CHCO, Py)
 8.35 (1H, bs, Ar)
 8.45 - 8.60 (1H, m, Py)
 8.60 - 8.75 (1H, m, Py)

Beispiel 18**N-{2-[4-(tert-Butoxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 374)**

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 36,1 g (242 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 23,1 ml (264 mmol) Oxalylchlorid, 50 g (15,4 mmol) 2-[4-(tert-Butoxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-ethylamin und 30,4 ml (220 mmol) TEA in 400 ml abs. Dichlormethan.

Bei der Reinigung wird zweimal aus 100 ml Essigsäureethylester und 150 ml 1-Chlorbutan kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 92 - 93°C; Ausbeute 38,4 g (48%).

$C_{19}H_{28}N_4O_3$ (360,5)

IR-Spektrum (KBr):

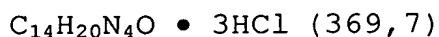
$\nu(NH)$	3320 cm^{-1}
$\nu(C=O)$	1670, 1530 cm^{-1}
$\nu(C=C)$	1620 cm^{-1}

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

1.47	(9H, s, tert. Butyl)
2.30 - 2.80	(6H, m, Piperazin, N-CH ₂)
3.30 - 3.70	(6H, m, Piperazin CONHCH ₂)
6.30 - 6.55	(1H, m, NH)
6.52	(1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.20 - 7.40	(1H, m, Py)
7.63	(1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.70 - 7.90	(1H, m, Py)
8.45 - 8.65	(1H, m, Py)
8.65 - 8.85	(1H, m, Py)

Beispiel 19**N-[2-(Piperazin-1-yl)-ethyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid•Trihydrochlorid (Substanz 317 als Trihydrochlorid)**

38 g (105 mmol) N-{2-[4-(tert-Butoxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 374) werden in 380 ml Methanol gelöst und 42 ml konz. Salzsäure werden zugegeben. Die Mischung wird vier Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen der Lösung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus 185 ml Methanol kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 216 -226°C (unter Zersetzung). Ausbeute 34,8 g (93%).



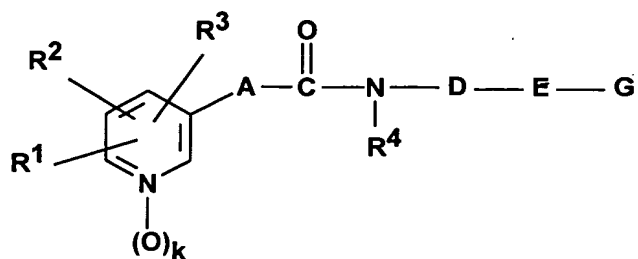
IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3150 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1670, 1540 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1610 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (D_2O):
 3.20 - 3.75 (12H, m, Piperazin, N-CH₂-CH₂)
 6.74 (1H, d, CH=CHCO, J=15.9 Hz)
 7.44 (1H, d, CH=CHCO, J=15.9 Hz)
 7.80 - 8.00 (1H, m, Py)
 8.50 - 8.70 (2H, m, Py)
 8.80 - 8.90 (1H, m, Py)

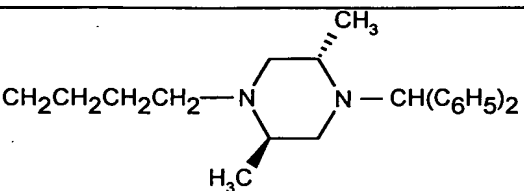
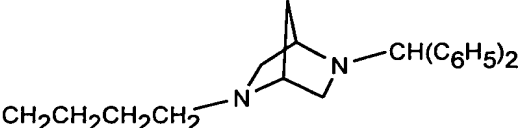
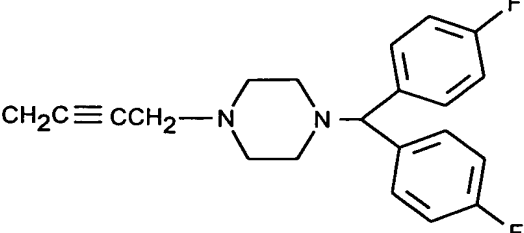
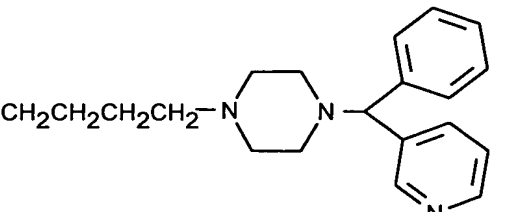
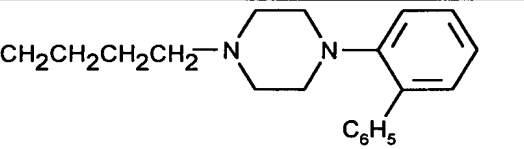
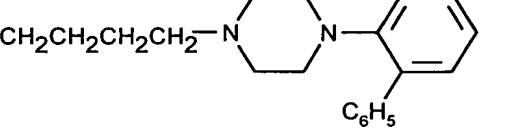
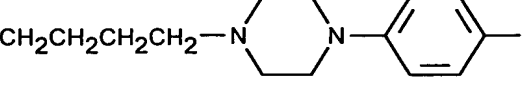
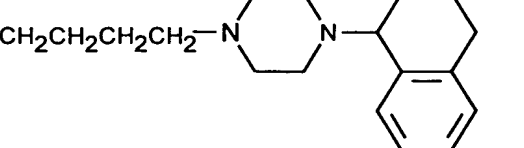
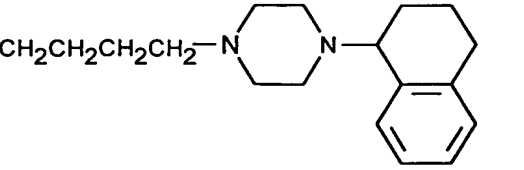
In der folgenden Tabelle 2 sind noch weitere synthetisierte Endprodukte gemäß der Formel(I) aufgelistet:


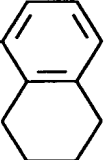



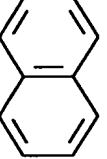

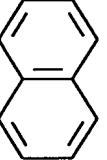

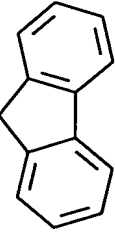

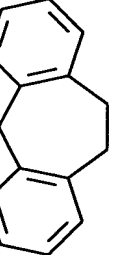

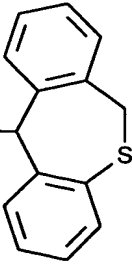
Tabelle 2:

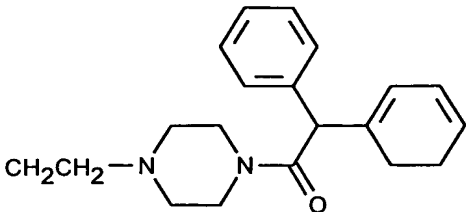
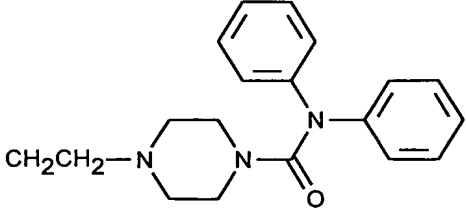
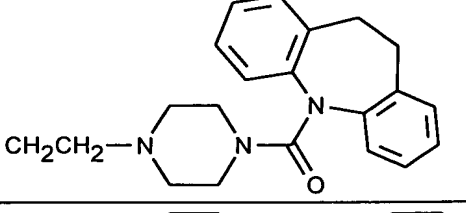
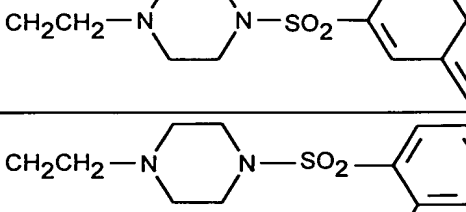
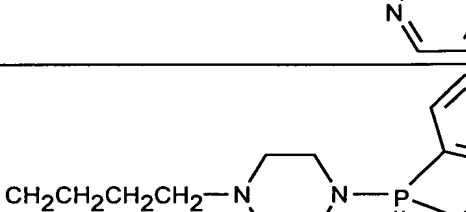
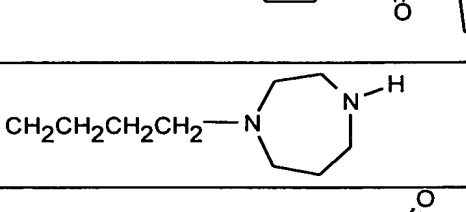
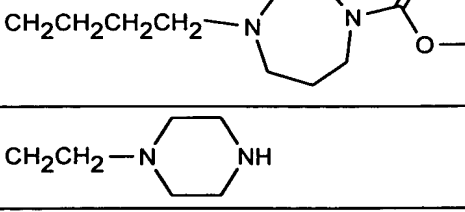

Hergestellte Verbindungen
der Formel (I)



Nr	R ¹ - R ³	A	D-E-G	Schmp.[°C] (Lösemittel) ⁱ
1	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N ₂ H ₂	Öl ⁱⁱ
2	H	CH=CH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N ₂ H ₂	240-242 ⁱⁱⁱ (EtOH)
25	H	CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂ -N ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	amorph ^{2,iv} (CHCl ₃ /MeOH/ NH ₃ 90/9/1)
27	H	OCH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	91-93 (PE)
29	H	CH=CH	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	168-171 (EE)
30	H	CH=CH	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	105-107 (EE)
31	H	CH=CH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(=O)-N ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	179-180 (MEK)
32	H	CH=CH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ -N ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	167-168 (EE)
33	H	CH=CH	CH ₂ CH ₂ NH-C(=O)-N ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	187-188 (iPrOH)
35	H	CH=CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -N ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	157-159 ³ (MeOH/iPr ₂ O)
36	H	CH=CH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ -N ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	162-164 ^v (90% iPrOH)
37	H	CH=CH	CH ₂ C≡C-CH=CHCH ₂ -N ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	amorph ² (CHCl ₃ /MeOH)

Nr	R ¹ - R ³	A	D-E-G	Schmp.[°C] (Lösemittel) ⁱ
38	H	CH=CH		141-145 ³ (EtOH)
42	H	CH=CH		125-127 (MeCN)
47	H	CH=CH		160-163 ³ (EtOH/iPr ₂ O)
60	H	OCH ₂		Harz ² (CHCl ₃ /MeOH/ NH ₃ 90/9/1)
68	H	CH=CH		115 (BuCl)
75	H	CH=C CH ₃		186-188 ^{VI} (EtOH)
83	H	CH=CH		178-180 (iPrOH)
86	H	CH ₂ CH ₂		93 (BuCl)
87	H	CH=CH		110-114 (BuCl)

Nr	R ¹ - R ³	A	D-E-G	Schmp.[°C] (Lösemittel) ¹
93	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N  N 	81-82 (MeCN)
94	H	CH=CH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N  N 	108-109 (MeCN)
96	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N  N 	104-105 (EE)
97	H	CH=CH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N  N 	124-125 (EE/iPr ₂ O)
101	H	CH=CH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N  N 	145-147 (EE)
119	H	CH=CH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N  N 	119-120 (EE)
138	H	CH=CH	CH ₂ CH ₂ -N  N 	amorph ² (CHCl ₃ /MeOH)

Nr	R ¹ - R ³	A	D-E-G	Schmp.[°C] (Lösemittel) ¹
158	H	CH=CH		174 (MeCN)
208	H	CH=CH		150 (Aceton)
215	H	CH ₂ CH ₂		146-147 (MeCN)
227	H	CH=CH		183-184 (MeCN)
231	H	CH=CH		amorph ² (CHCl ₃ /MeOH)
234	H	CH=CH		amorph ²
251	H	CH=CH		Öl ²
305	H	CH=CH		Öl ²
317	H	CH=CH		216-226/Zers. ³ (MeOH)

Nr	R ¹ - R ³	A	D-E-G	Schmp.[°C] (Lösemittel) ⁱ
349	H	CH=CH	<chem>CCCCN1CCN(C(=O)c2ccccc2N)CC1</chem>	amorph (MeCN)
374	H	CH=CH	<chem>CCOC(=O)N1CCN(CCC)CC1</chem>	92-93 (EE/BuCl)

- 1
- PE = Petrolether
 EE = Ethylacetat
 MEK = Methylethylketon
 iPrOH = Isopropanol
 iPr₂O = Diisopropylether
 MeOH = Methanol
 EtOH = Ethanol
 MeCN = Acetonitril
 BuCl = 1-Chlorbutan

- 2 säulenchromatographisch gereinigt
 3 als Trihydrochlorid
 4 als Tetrahydrochlorid
 5 als Trioxalat
 6 als Sulfat

HERSTELLUNG DER AUSGANGSSUBSTANZEN

Beispiel A)

4-(4-Diphenylphosphinoyl-piperazin-1-yl)-butylamin

a) N-Diphenylphosphinoyl-piperazin:

20 g (84,5 mmol) Diphenylphosphinsäurechlorid gelöst in 30 ml DMF werden bei RT zu einer Lösung von 21,8 g (253 mmol) Piperazin in DMF zugetropft. Nach vier Stunden wird die Lösung im Vakuum eingeeengt, in Chloroform aufgenommen und mit 10%iger Natronlauge ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{TEA}$ (90/10/0 bis 90/10/6) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 12 g (49%).

b) 2-[4-(4-Diphenylphosphinoyl)-butyl]-isoindolin-1,3-dion:

12 g (41,9 mmol) N-Diphenylphosphinoyl-piperazin, 11,8 g (42 mmol) N-(4-Brombutyl)-phthalimid, 5,8 g (42 mmol) Kaliumcarbonat und 1,4 g (8 mmol) Kaliumiodid werden in Ethyl-methylketon 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt: Ausbeute 20 g (100%).

c) 4-(4-Diphenylphosphinoyl-piperazin-1-yl)-butylamin:

20 g (40 mmol) 2-[4-(4-Diphenylphosphinoyl)-butyl]-isoindolin-1,3-dion und 4 ml (80 mmol) Hydrazin Hydrat werden in 400 ml Ethanol drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die Suspension wird filtriert und der Rückstand mit Toluol gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Anschließend wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit 10%iger Natronlauge ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 13,3 g (95%).

Beispiel B**4-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-3-hydroxy-butylamin****a) 2-(But-3-enyl)-isoindolin-1,3-dion:**

50 g (370 mmol) 4-Brom-1-buten und 68,5 g (370 mmol) Phthalimid Kaliumsalz werden in 800 ml Ethylmethylketon suspendiert und 14 Stunden rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt: Ausbeute 50 g (67%).

b) 2-(3,4-Epoxybutyl)-isoindolin-1,3-dion:

70 g (350 mmol) 2-(But-3-enyl)-isoindolin-1,3-dion werden in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird auf ca. 0°C abgekühlt und eine Suspension von 120,8 g (350 mmol) 50%iger 3-Chlorperoxybenzoesäure in Dichlormethan wird unter Kühlung zugegeben. Die Mischung wird ohne weitere Kühlung bei RT zwei Tage stehen gelassen. Nach Zugabe von 250 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung wird die organische Phase abgetrennt und dreimal mit je 200 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt: Ausbeute 80 g.

c) 2-[4-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-3-hydroxy-butyl]-isoindolin-1,3-dion:

5 g (~25 mmol) 2-(3,4-Epoxybutyl)-isoindolin-1,3-dion, 7,5 g (30 mmol) Benzhydrylpiperazin und 3,5 g (25 mmol) Kaliumcarbonat werden in DMF 6 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (98/2) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 5,3 g (95%).

d) 4-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-3-hydroxy-butylamin:
15 g (30 mmol) 2-[4-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-3-hydroxy-butyl]-isoindolin-1,3-dion und 3,9 ml (60 mmol) Hydrazin-Hydrat (80%ig) werden in 100 ml Ethanol drei Stunden rückfluß-erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die Suspension wird filtriert und der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und 10%iger Natronlauge verteilt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Harz wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 4,8 g (47%).

Beispiel C

1-(4-Aminobutyryl)-4-diphenylmethyl-piperazin

a) 1-(4-Chlorbutyryl)-4-diphenylmethyl-piperazin:
25 g (99 mmol) Benzhydrylpiperazin und 15,2 ml (109 mmol) TEA werden in 200 ml abs. THF vorgelegt und unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 14 g (99 mmol) 4-Chlorbuttersäurechlorid werden in 40 ml abs. THF gelöst und zugetropft. Die Mischung wird noch drei Stunden bei RT gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Essigsäureethylester aufgenommen und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Harz wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 35,1 g (99%).

b) 1-(4-Aminobutyryl)-4-diphenylmethyl-piperazin:
8,9 g (24,9 mmol) 1-(4-Chlorbutyryl)-4-diphenylmethylnpiperazin, 4,8 g (73,8 mmol) Natriumazid, 1 g Kaliumiodid und 1 g Molekularsieb 4A werden in 70 ml DMF fünf Stunden bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das anfallende Rohprodukt wird in Methanol gelöst und mit einer Spatelspitze Palladiumkohle (10%) versetzt. Die Mischung wird bei RT unter Wasserstoffatmosphäre zwei Tage lang gerührt. Die Mischung wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH/TEA

(90/10/5) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 5,2 g (62%) als farbloser amorpher Feststoff.

Beispiel D

3-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl-sulfonyl)-propylamin

a) 1-Diphenylmethyl-4-(3-chlor-propansulfonyl)-piperazin:
39,2 g (155 mmol) Benzhydrylpiperazin und 19,7 ml (141 mmol) TEA werden in 100 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 25 g (141 mmol) 3-Chlorpropansulfonylchlorid werden in 70 ml abs. Dichlormethan gelöst und zugetropft. Die Mischung wird zwei Stunden unter Kühlung gerührt und anschließend mit Chloroform versetzt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Feststoff wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 59,2 g.

b) 2-[3-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl-sulfonyl)-propyl]-isoindolin-1,3-dion:

Die Umsetzung des Halogenids zum Phthalimid erfolgt analog zu Beispiel B)a).

Ansatzgröße: 15 g (38 mmol) 1-Diphenylmethyl-4-(3-chlorpropansulfonyl)-piperazin und 7,2 g (39 mmol) Phthalimid-Kaliumsalz in DMF bei 80°C.

Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester (4/1). Ausbeute 14 g (71%).

c) 3-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl-sulfonyl)-propylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel B)d).

Ansatzgröße: 14g (27,8 mmol) 2-[3-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl-sulfonyl)-propyl]-isoindolin-1,3-dion und 2,8 ml (55,6 mmol) Hydrazin-Hydrat.

Das entstandene Harz wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 1,5 g (15%).

Beispiel E**2-[2-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-ethylamin**

a) 2-[2-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-ethanol:
 71,7 g (284 mmol) Benzhydrylpiperazin, 45 g (361 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-ethanol, 43,2 g (312 mmol) Kaliumcarbonat und 9,4 g (57 mmol) Kaliumiodid werden in 400 ml abs. DMF 8 Stunden bei 75°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 104g.

b) 2-{2-[2-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-ethyl}-isoindolin-1,3-dion:
 40 g (~118 mmol) 2-[2-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-ethanol, 31,1 g (119 mmol) Triphenylphosphin und 17,3 g (118 mmol) Phthalimid werden in 200 ml THF suspendiert und unter Schutzgasatmosphäre und leichter Kühlung (auf ca. 15°C) werden 24,2 ml (119 mmol) Azodicarbonsäurediethylester zugetropft. Die Mischung wird ohne weitere Kühlung drei Stunden gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 1N-HCl Lösung aufgenommen und zweimal mit je 50 ml Essigsäureethylester gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit ca. 50 g Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und viermal mit je 125 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (99/1 bis 90/10) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 11 g (19%).

c) 2-[2-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-ethylamin:
 Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel B)d).

Ansatzgröße: 27g (55,6 mmol) 2-{2-[2-(4-Diphenylmethyl-piperaziny)-ethoxy]-ethyl}-isoindol-1,3-dion und 5,4 ml (110 mmol) Hydrazin•Hydrat.

Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{TEA}$ (9/1/0 bis 9/1/1): Ausbeute 12,4 g (66%).

Beispiel F

4-{4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-but-2-in-ylamin

a) 2-Propinyl-isoindolin-1,3-dion:

32,3 g (271 mmol) 3-Brom-propin werden in 150 ml DMF gelöst und 50,3 g (271 mmol) Phthalimid Kaliumsalz werden unter Eiskühlung zugegeben. Die Suspension wird 8 Stunden auf 70°C erwärmt. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester kristallisiert: Ausbeute 36,4 g (72%) farblose Kristalle.

b) 2-(4-{4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-but-2-ynyl)-isoindolin-1,3-dion:

15 g (81 mmol) 2-Propinyl-isoindolin-1,3-dion, 15 g (52 mmol) [Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-piperazin, 2,5 g (81 mmol) Paraformaldehyd und 0,2 g Kupfersulfat werden in 200 ml Dioxan drei Stunden bei 100°C gerührt. Die abgekühlte Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird zwischen Essigsäureethylester und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigsäureethylester/Petrol-ether (1/1) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 23,4 g (93%) gelblicher amorpher Feststoff.

c) 4-{4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-but-2-in-ylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel 21)d): 23,3 g (48 mmol) 2-(4-{4-[Bis-(4-fluor-phenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-but-2-ynyl)-isoindolin-1,3-dion und 4,7 ml (96 mmol) Hydrazin•Hydrat.

Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10 bis 85/15): Ausbeute 9,8 g (58%).

Beispiel G

4-[4-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butylamin

a) 2-{4-[4-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-isoindolin-1,3-dion•Dihydrochlorid:

30 g (138,6 mmol) 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl)-1-piperazin, 40,3 g (140 mmol) N-(4-Brombutyl)-phthalimid und 27,6 g (200 mmol) Kaliumcarbonat werden in 150 ml DMF drei Stunden bei RT gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird zwischen 200 ml Essigsäureethylester und 150 ml Wasser verteilt. Die wäßrige Phase wird mit 50 ml Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 400 ml Methanol gelöst und mit 70 ml 6,6M isopropanolischer Salzsäure versetzt. Das in der Kälte abgeschiedene Salz wird abgesaugt und getrocknet. Farblose Kristalle vom Schmp. 175-180°C: Ausbeute 53,2 g (78%).

b) 4-[4-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel B)d).

Ansatzgröße: 52 g (106 mmol) 2-{4-[4-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-isoindolin-1,3-dion•Dihydrochlorid und 14,6 ml (300 mmol) Hydrazin•Hydrat in 500 ml Ethanol.

Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 27,4 g (89%).

Beispiel H**4-[4-(5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butylamin•Trihydrochlorid**

a) 2-{4-[4-(5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-isoindolin-1,3-dion:

Die Umsetzung des Piperazins mit dem Phthalimid erfolgt analog zu Beispiel 26a.

Ansatzgröße: 24 g (110,9 mmol) 1-(5,6,7,8,-tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin, 32,6 g (115,4 mmol) N-(4-Brombutyl)-phthalimid und 30,6 g (221,8 mmol) Kaliumcarbonat in 240 ml DMF.

Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (100/0 bis 98/2): Ausbeute 41,6 g (89%).

b) 4-[4-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butylamin•Trihydrochlorid:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel 21d.

Ansatzgröße: 41,5 g (99,4 mmol) 2-{4-[4-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-isoindolin-1,3-dion und 9,5 ml (198,8 mmol) Hydrazin•Hydrat in 400 ml Ethanol.

Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (90/10/0 bis 90/9/1). Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 300 ml Isopropanol gelöst und mit 47 ml 6M isopropanolischer Salzsäure versetzt. Das in der Kälte abgeschiedene Salz wird abgesaugt und getrocknet: Ausbeute 23,5 g (59%).

Beispiel I**4-[4-(Naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butylamin**

a) 2-[4-(Naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-isoindolin-1,3-dion:

Die Umsetzung des Piperazins mit dem Phthalimid erfolgt analog zu Beispiel G)a).

Ansatzgröße: 21 g (100 mmol) 1-(1-Naphthyl)-piperazin [Herstellung nach Glennon et al., J.Med.Chem. **29**, 2375 (1986)], 28,3 g (100 mmol) N-(4-Brombutyl)-phthalimid und 20,8 g (150 mmol) Kaliumcarbonat in 250 ml DMF.

Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 30 g (68%).

b) 4-[4-(Naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel B)d).

Ansatzgröße: 30 g (68 mmol) 2-[4-(Naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-isoindolin-1,3-dion und 6,9g (137 mmol) Hydrazin•Hydrat in Ethanol.

Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 14,6 g (75%).

Beispiel J

11-Methansulfonyloxy-6,11-dihydrodibenzo[b,e]-thiepin

a) 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-ol:

48 g (212 mmol) 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-on werden in 480 ml abs. Methanol gelöst und auf ca. -10°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wird portionsweise 19,2 g (507 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Die Mischung wird ohne weitere Kühlung drei Stunden bei RT gerührt. Nach der vorsichtigen Zugabe von 30 ml Wasser wird die Suspension im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 150 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus 180 ml Toluol kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 108°C: Ausbeute 41,2 g (85%).

b) 11-Methansulfonyloxy-6,11-dihydrodibenzo[b,e]-thiepin:

3,5 g (15,5 mmol) 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-ol und 2,4 ml (17 mmol) TEA werden in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst. Die Mischung wird auf ca. 5°C abgekühlt und eine Lösung von 1,3 ml (16,3 mmol) Methansulfonylchlorid in 10 ml abs. Dichlorme-

than zugetropft. Die Mischung wird noch zwei Stunden bei RT gerührt und direkt in Beispiel 11 eingesetzt.

Beispiel K

2-(4-tert-Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethylamin

a) 2-{2-[4-(tert-Butoxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-isoindolin-1,3-dion:

44,7 g (240 mmol) N-(tert-Butoxycarbonyl)-piperazin, 60,9 g (240 mmol) N-(2-Bromethyl)-phthalimid, 49,8 g (360 mmol) Kaliumcarbonat und 49,5 g (330 mmol) Natriumiodid werden in 1000 ml Ethylmethylketon 5 Stunden rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in 700 ml Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird aus 110 ml Methanol kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schm. 136 - 138°C: Ausbeute 47,6 g (55%).

b) 2-[4-(tert-Butoxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-ethylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel B)d).

Ansatzgröße: 42,2 g (120 mmol) 2-{2-[4-(tert-Butoxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-isoindolin-1,3-dion und 11,6 ml (240 mmol) Hydrazin•Hydrat in 450 ml Ethanol.

Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 24,8 g (90%).

Beispiel L

4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butylamin

a) 2-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-isoindolin-1,3-dion:

Die Umsetzung des Piperazins mit dem Phthalimid erfolgt analog zu Beispiel G)a).

Ansatzgröße: 15,3 g (64,2 mmol) 1-(o-Biphenylyl)-piperazin, 18,5 g (64,2 mmol) N-(4-Brombutyl)-phthalimid und 13,3 g (96 mmol) Kaliumcarbonat in 270 ml Ethylmethyleketon.

Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (98/2). Ausbeute 29 g (99%).

b) 4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel B)d).

Ansatzgröße: 20,8 g (47,3 mmol) 2-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-isoindolin-1,3-dion und 4,6 ml (94,6 mmol) Hydrazin•Hydrat in 185 ml Ethanol.

Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 11,6 g (79%).

Beispiel M

4-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-butylamin

a) 2-{4-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-iso-indolin-1,3-dion:

Die Umsetzung des Piperazins mit dem Phthalimid erfolgt analog zu Beispiel 26a.

Ansatzgröße: 25 g (77,3 mmol) 1-(9-Fluorenyl)-piperazin•Dihydrochlorid, 22,9 g (81 mmol) N-(4-Brombutyl)-phthalimid und 34 g (246 mmol) Kaliumcarbonat in 80 ml DMF.

Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (99/1 bis 90/10). Ausbeute 30 g (86%).

b) 4-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-butylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel 21d.

Ansatzgröße: 33 g (76,4 mmol) 2-{4-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-isoindolin-1,3-dion und 7,4 ml (153 mmol) Hydrazin•Hydrat in Ethanol.

Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 11,5 g (46%).

Beispiel N**4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-1-piperazin-1-yl]-butylamin**

a) 1-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin:

48 g (210 mmol) 5-Chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]dicyclohepten werden in 500 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 45 g (522 mmol) Piperazin wird die Mischung 7 Stunden unter Rühren rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in zwischen 500 ml Chloroform und 300 ml Wasser verteilt. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit je 200 ml Chloroform gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (98/2 bis 90/10) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 34,5 g (58%).

b) 2-{4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-isoindolin-1,3-dion:

Die Umsetzung des Piperazins mit dem Phthalimid erfolgt analog zu Beispiel G)a).

Ansatzgröße: 34,5 g (124 mmol) 1-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin, 35 g (124 mmol) N-(4-Brom-butyl)-phthalimid und 3,7 g (24,8 mmol) Natriumiodid in 80 ml DMF.

Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (98/2): Ausbeute 55,3 g (93%).

c) 4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-1-piperazin-1-yl]-butylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel B)d).

Ansatzgröße: 30 g (62,5 mmol) 2-{4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-isoindolin-1,3-dion und 6,2 ml (125 mmol) Hydrazin-Hydrat in 250 ml Ethanol.

Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 12,8 g (58%).

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe lassen sich in Form ihrer Säureadditionssalze, Hydrate oder Solvate einzeln oder in Kombination untereinander, gegebenenfalls auch unter Zusatz anderer Wirkstoffe, zu den gewünschten Arzneimitteln verarbeiten. Im Falle der Kombination erfindungsgemäßer Wirkstoffe mit anderen Arzneistoffen können diese auch gegebenenfalls, je nach den Erfordernissen, in verschiedenen Arzneiformen getrennt nebeneinander in den Arzneipackungen vorliegen, z.B. als Tabletten neben Ampullen.

Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, bei dem ein Stoff oder ein Stoffgemisch gemäß Formel (I), worin die Substituenten die oben bezeichneten Bedeutungen aufweisen, zur Behandlung von Tumoren bzw. als Zytostatikum, Cancerostatikum oder als Immunsuppressivum, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren zytostatischen oder immunsuppressiven Wirkstoffen oder anderen bei den genannten Indikationen zweckmäßigen Wirkstoffen verabreicht wird.

Ferner betrifft die Erfindung einen Stoff oder ein Stoffgemisch gemäß Formel (I) zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren, bei dem die therapeutische Anwendung im Zusammenhang mit einer oder mehreren medizinischen Indikationen bei Tumoren oder bei der Immunsuppression, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren bei den genannten Indikationen zweckmäßigen Arzneistoffen, vorgenommen wird.

Auch die Verwendung eines oder mehrerer Stoffe gemäß Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere im Zusammenhang mit einer oder mehrerer medizinischer Indikationen bei der Behandlung von Tumoren oder zur Immunsuppression, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren, bei diesen Indikationen zweckmäßigen Arzneistoffen bzw. die Verwendung der Stoffe gemäß Formel (I) in einem entsprechenden Diagnostizierverfahren stellt eine erfindungsgemäße Ausgestaltung dar, wobei auch die Stoffe für die bezeichneten medizinischen Indikationen eingeschlossen sind, die in den Ansprüchen 1 und 2 im Hinblick auf die Definition der Gruppe G1 ausgenommen sind. Die erfindungsgemäßen medizini-

schen Indikationen der vom Umfang der Stoffschutzansprüche ausgenommenen Verbindungen sind neu.

Die jeweils geeigneten speziellen Tumorindikationen werden im letzten Abschnitt der Beschreibung bei der Besprechung der pharmakologischen Testbefunde erläutert.

Ebenso gehört zum erfindungsgemäßen Schutzzumfang ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln mit einem Gehalt an einer oder mehrerer Verbindungen gemäß Formel (I), das in dem Verarbeiten dieser Wirkstoffe zusammen mit jeweils geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Hilfsstoffen zur fertigen Arzneiform besteht.

Je nach in Betracht kommender medizinischer Indikation wird die jeweils zweckmäßige Arzneiform für die geeignete therapeutische Applikation ausgewählt, wobei als Dosierungen bzw. Dosisseinheiten zur Einzelverabreichung insbesondere 0,001 oder 0,01 bis 2,0 mg bzw. 0,1, 1, 2, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 100, 200, 300, 500, 600, 800, 1000, 2000, 3000, 4000 oder 5000 mg Wirkstoff nach den Ansprüchen 1 bis 7, 9 und 10 appliziert werden können.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Stoffe gemäß Formel (I) zur Behandlung bei den vorgenannten Indikationen sowie als Diagnostikum.

Zum besseren Verständnis der Erfindung werden im folgenden die Herstellungsverfahren für die jeweils geeigneten Arzneimittel sowie eine Reihe von Beispielen für Arzneiformen beschrieben.

Therapeutische Darreichungsformen

Die Herstellung von Arzneimitteln mit einem Gehalt an einer oder mehreren erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. deren Einsatz bei der erfindungsgemäßen Verwendung erfolgt in üblicher Weise anhand geläufiger pharmazeutisch-technologischer Verfahren. Dazu werden die Wirkstoffe als solche oder in Form ihrer Salze zusammen mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Hilfs- und Trägerstoffen zu den für die verschiedenen Indikationen und Applikationsorten geeigneten Arzneiformen verarbeitet. Dabei können die Arzneimittel in der Weise hergestellt werden, daß die jeweils erwünschte Freisetzungsrate, z.B. eine rasche Anflutung und/oder ein Retard- bzw. Depoteffekt erzielt werden.

Zu den wichtigsten bei der Tumorbehandlung wie auch bei anderen Indikationen **systemisch** eingesetzten Arzneimittel gehören die Parenteralia, zu denen die Injektabilia und Infusionen gehören.

Bei der Behandlung von Tumoren werden vorzugsweise Injektabilia verabreicht. Diese werden entweder in Form von Ampullen oder auch als sog. gebrauchsfertige Injektabilia, z.B. als Fertigspritzen oder Einmalspritzen, daneben auch in Durchstechflaschen zur mehrmaligen Entnahme hergerichtet. Die Verabreichung der Injektabilia kann in Form der subkutanen (s.c.), intramuskulären (i.m.), intravenösen (i.v.) oder intrakutanen (i.c.) Applikation erfolgen. Die jeweils zweckmäßigen Injektionsformen können insbesondere als Lösungen, Kristallsuspensionen, nanopartikuläre oder kolloiddisperse Systeme, wie z.B. Hydrosole, hergestellt werden.

Die injizierbaren Zubereitungen können auch als Konzentrate hergestellt werden, welche mit wäßrigen isotonischen Verdünnungsmitteln auf die gewünschte Wirkstoffdosierung eingestellt werden können. Weiterhin können sie auch als Pulver, wie z.B. Lyophilisate, hergestellt werden, die dann vorzugsweise unmittelbar vor der Applikation mit geeigneten Verdünnungsmitteln aufgelöst oder dispergiert werden. Die Infusionen lassen sich ebenfalls in Form von isotonischen Lösungen, Fettemulsionen, Liposomenzubereitungen, Mikroemulsionen, Flüssigkeiten auf Basis von Mischmizellen, z.B. auf Basis von Phospholipiden, zubereiten. Wie Injektabilia können auch Infusionszubereitungen in

Form von Konzentraten zum Verdünnen zubereitet werden. Die injizierbaren Zubereitungen können auch in Form von Dauerinfusionen sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Therapie, z.B. in Form von Minipumpen, appliziert werden.

Den parenteralen Arzneiformen können beispielsweise Albumin, Plasmaexpander, oberflächenaktive Stoffe, organische Lösungsmittel, pH-beeinflussende Stoffe, komplexbildende Stoffe oder polymere Stoffe, insbesondere als Substanzen zur Beeinflussung der Adsorption des Wirkstoffes an Protein oder Polymeren oder auch mit dem Ziel hinzugefügt werden, die Adsorption des Wirkstoffes an Materialien, wie Injektionsbestecke oder Verpackungsmittel, beispielsweise Kunststoff oder Glas, zu verringern.

Die Wirkstoffe können in den Parenteralia an Nanopartikel gebunden sein, beispielsweise an feinstverteilte Partikel auf Basis von Poly(meth)acrylaten, Polylactaten, Polyglycolaten, Polyaminsäuren oder Polyetherurethanen. Die parenteralen Zubereitungen können auch als Depotpräparate modifiziert sein, z.B. aufbauend auf dem multiple unit Prinzip, wenn die Wirkstoffe in feinst verteilter bzw. dispergierter, suspendierter Form oder als Kristallsuspension eingearbeitet sind oder aufbauend auf dem single unit Prinzip, wenn der Wirkstoff eingeschlossen ist in eine Arzneiform, z.B. eine Tablette oder ein Stäbchen, das anschließend implantiert wird. Häufig bestehen diese Implantate oder Depotarzneimittel bei single unit und multiple unit Arzneiformen aus sogenannten bioabbaubaren Polymeren, wie z.B. Polyester der Milch- und Glykolsäure, Polyetherurethanen, Polyaminosäuren, Poly(meth)acrylaten oder Polysacchariden.

Als Hilfs- und Trägerstoffe bei der Herstellung von Parenteralia kommen Aqua sterilisata, den pH-Wert beeinflussende Substanzen, wie z.B. organische und anorganische Säuren und Basen sowie deren Salze, Puffersubstanzen zur Einstellung des pH-Wertes, Isotonisierungsmittel, wie z.B. Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Glucose und Fructose, Tenside bzw. oberflächenaktive Substanzen und Emulgatoren, wie z.B. Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans (Tween[®]) oder z.B. Fettsäureester des Polyoxyethylens (Cremophor[®]), fette Öle, wie z.B. Erdnußöl, Sojabohnenöl und Rizinusöl, synthetische

Fettsäureester, wie z.B. Ethyloleat, Isopropylmyristat und Neutralöl (Miglyol[®]), sowie polymere Hilfsstoffe wie z.B. Gelatine, Dextran, Polyvinylpyrrolidon, von die Löslichkeit erhöhenden Zusätzen organischer Lösungsmittel wie z.B. Propylenglycol, Ethanol, N,N-Dimethylacetamid, Propylenglycol oder komplexbildender Stoffe, wie z.B. Citraten und Harnstoff, Konservierungsmittel, wie z.B. Benzoesäurehydroxypropyl- und -methylester, Benzylalkohol, Antioxidantien, wie z.B. Natriumsulfit und Stabilisatoren, wie z.B. EDTA, in Betracht.

Bei Suspensionen erfolgt ein Zusatz von Verdickungsmitteln zum Verhindern des Absetzens der Wirkstoffe von Tensiden und Peptisatoren, um die Aufschüttelbarkeit des Sediments zu sichern, oder von Komplexbildnern wie EDTA. Es lassen sich auch mit verschiedenen Polymeren Wirkstoffkomplexe erzielen, beispielsweise mit Polyethylenglykolen, Polystyrol, Carboxymethylcellulose, Pluronic[®] oder Polyethylenglykolsorbitanfettsäureestern. Der Wirkstoff läßt sich auch in Form von Einschlußverbindungen, z.B. mit Cyclodextrinen, in flüssige Zubereitungen inkorporieren. Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Dispergiermittel in Betracht. Zur Herstellung von Lyophilisaten werden Gerüstbildner, wie z.B. Mannit, Dextran, Saccharose, Humanalbumin, Lactose, PVP oder Gelatinesorten verwendet.

Soweit die Wirkstoffe nicht in Form der Base in die flüssigen Arzneizubereitungen eingearbeitet werden, lassen sie sich in Form ihrer Säureadditionssalze, Hydrate oder Solvate in den Parenteralia einsetzen.

Eine weitere systemische Applikationsform von Bedeutung ist die perorale Verabreichung als Tabletten, Hart- oder Weichgelatinekapseln, Dragees, Pulver, Pellets, Mikrokapseln, Oblongkomprimat, Granulate, Kautabletten, Lutschpastillen, Kaugummi oder Sachets. Diese festen peroral verabreichbaren Formen lassen sich auch als Retard- bzw. Depotsysteme herrichten. Dazu zählen Arzneimittel mit einem Gehalt an einem oder mehreren mikronisierten Wirkstoffen, Diffusions- und Erosionsformen auf Matrixbasis, z.B. unter Verwendung von Fetten, wachsartigen und/oder polymeren Stoffen, oder sog. Reservoirsysteme. Als Retardiermittel bzw. Mittel zur gesteuerten Freisetzung kommen film- oder matrixbildende Substanzen, wie z.B. Ethylcellulose, Hydr-

oxypropylmethylcellulose, Poly(meth)acrylatderivate (z.B. Eudragit[®]), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat sowohl in organischen Lösungen als auch in Form wäßriger Dispersionen in Frage. In diesem Zusammenhang sind auch sogenannte bioadhäsive Präparate zu nennen, bei denen die erhöhte Verweilzeit im Körper durch intensiven Kontakt mit den Körperschleimhäuten erreicht wird. Ein Beispiel eines bioadhäsiven Polymers ist z.B. die Gruppe der Carbomere[®].

Zur sublingualen Applikation sind insbesondere Komprimat, wie z.B. nicht-zerfallende Tabletten in Oblongform geeigneter Größe mit langsamer Wirkstofffreigabe geeignet. Zum Zwecke einer gezielten Freisetzung der Wirkstoffe in den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes lassen sich Mischungen aus an den verschiedenen Orten freisetzenden Pellets, z.B. Gemische aus magensaftlöslichen und dünndarmlöslichen bzw. magensaftresistenten und dickdarmlöslichen einsetzen. Dasselbe Ziel der Freisetzung an verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes läßt sich auch durch entsprechend hergestellte Manteltabletten mit Kern konzipieren, wobei der Mantel den Wirkstoff im Magensaft schnell freisetzt und der Kern den Wirkstoff im Dünndarmmilieu allmählich freigibt. Das Ziel einer gesteuerten Freisetzung an verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts läßt sich auch durch Mehrschichttabletten erreichen. Die Pelletgemische mit unterschiedlich freigesetztem Wirkstoff lassen sich in Hartgelatine kapseln abfüllen.

Als weitere Hilfsstoffe zur Herstellung von Komprimaten, wie z.B. Tabletten oder Hart- und Weichgelatine kapseln sowie Dragees und Granulaten werden beispielsweise Gegenklebe- und Schmier- und Trennmittel, Dispergiermittel, wie z.B. flammendisperses Siliziumdioxid, Sprengmittel, wie z.B. verschiedene Stärkearten, PVP, Celluloseester als Granulier- oder Retardiermittel, wie z.B. wachsartige und/oder polymere Stoffe auf Eudragit[®]-, Cellulose- oder Cremophor[®]-Basis eingesetzt.

Antioxidantia, Süßungsmittel, wie z.B. Saccharose, Xylit oder Mannit, Geschmackskorrigenzien, Aromastoffe, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Direkttablettiermittel, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Stärke und Stärkehydrolysate (z.B. Celutab[®]), Milchzucker, Polyethylenglykole, Polyvinyl-

pyrrolidon und Dicalciumphosphat, Gleitmittel, Füllstoffe, wie z.B. Lactose oder Stärke, Bindemittel in Form von Lactose, Stärkearten, wie z.B. Weizen- oder Mais- bzw. Reisstärke, Cellulosederivate, wie z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Kieselerde, Talkum, Stearate, wie z.B. Magnesiumstearat, Aluminiumstearat, Calciumstearat, Talk, silikonisierter Talk, Stearinsäure, Cetylalkohol oder hydrierte Fette usw. können ebenfalls eingesetzt werden.

In diesem Zusammenhang wären auch orale therapeutische Systeme, insbesondere aufbauend auf osmotischen Prinzipien, wie z.B. GIT (gastrointestinales therapeutisches System) oder OROS (orales osmotisches System) zu erwähnen.

Zu den peroral verabreichbaren Komprimaten zählen auch Brausetabletten oder Tabs, welche beide rasch in Wasser lösliche oder suspendierbare und sofort trinkbare Instantarzneiformen darstellen.

Zu den peroral verabreichbaren Formen zählen auch Lösungen, z.B. Tropfen, Säfte und Suspensionen, die nach den obenstehend angegebenen Verfahren hergestellt werden und zur Erhöhung der Stabilität noch Konservierungsmittel und gegebenenfalls aus Gründen der erleichterten Einnahme noch Aromastoffe und zur besseren Unterscheidbarkeit Farbstoffe sowie Antioxidantia und/oder Vitamine und Süßstoffe, wie Zucker oder künstliche Süßungsmittel enthalten können. Dies gilt auch für Trockensäfte, die vor der Einnahme mit Wasser zubereitet werden. Zur Herstellung flüssig einzunehmender Formen wären auch Ionenaustauscherharze in Verbindung mit einem oder mehreren Wirkstoffen zu erwähnen.

Eine spezielle Abgabeform besteht in der Herrichtung von sog. Schwimmarzneiformen, beispielsweise auf Basis von Tabletten oder Pellets, die nach Kontakt mit Körperflüssigkeiten Gase entwickeln und deshalb an der Oberfläche der Magenflüssigkeit schwimmen. Weiterhin können auch sogenannte elektronisch gesteuerte Abgabesysteme formuliert werden, bei denen die Wirkstoffabgabe über externe elektronische Impulse gezielt auf die individuellen Bedürfnisse eingestellt werden können.

Eine weitere Gruppe systemisch verabreichbarer und gegebenenfalls auch topisch wirksamer Arzneiformen stellen rektal applizierbare Arzneimitteln dar. Dazu zählen die Suppositorien und Klistierzubereitungen. Die Klistierzubereitungen können auf Basis von Tabletten mit wäßrigen Lösungsmitteln zum Herstellen dieser Verabreichungsform hergerichtet werden. Auf der Grundlage von Gelatine oder anderen Trägerstoffen lassen sich auch Rektalkapseln bereitstellen.

Als Suppositoriengrundlagen kommen Hartfette, wie z.B. Witepsol[®], Massa Estarinum[®], Novata[®], Kokosfett, Glycerin/Gelatine-Massen, Glycerin/Seifen-Gele und Polyethylenglykole in Betracht.

Für die Langzeitapplikation mit einer systemischen Wirkstoffabgabe bis zu mehreren Wochen sind Implantatpreßlinge geeignet, die vorzugsweise auf Basis sog. bioabbaubarer Polymere formuliert sind.

Als weitere wichtige Gruppe der systemisch wirksamen Arzneimittel sind noch transdermale Systeme hervorzuheben, die sich wie die obenstehend genannten rektalen Formen durch die Umgehung des Leberkreislaufs bzw. des Lebermetabolismus auszeichnen. Als transdermale Systeme lassen sich insbesondere Pflaster herstellen, die auf Basis verschiedener Schichten und/oder Mischungen geeigneter Hilfs- und Trägerstoffe den Wirkstoff in gesteuerter Weise über längere oder kürzere Zeiträume abzugeben vermögen. Bei der Herstellung derartiger transdermaler Systeme kommen zum Zwecke einer verbesserten und/oder beschleunigten Penetration die Membrandurchdringung erhöhende Substanzen bzw. Permeationspromotoren, wie z.B. Ölsäure, Azone[®], Adipinsäurederivate, Ethanol, Harnstoff, Propylenglykol neben geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen wie Lösungsmitteln, polymeren Bestandteilen, z.B. auf Basis von Eudragit[®], in Betracht.

Als **topisch**, **lokal** oder **regional** verabreichbare Arzneimittel kommen als spezielle Zubereitungen die folgenden in Betracht: vaginal oder genital applizierbare Emulsionen, Cremes, Schaumtabletten, Depotimplantate, Ovula oder transurethral verabreichbare Instillationslösungen. Für die ophthalmologischen

Applikationen eignen sich streng sterile Augensalben, Lösungen bzw. Tropfen oder Cremes und Emulsionen.

In gleicher Weise können für die Applikation am Ohr entsprechende otologische Tropfen, Salben oder Cremes vorgesehen werden. Für die beiden vorstehend genannten Applikationen ist auch die Verabreichung von halbfesten Zubereitungen, wie z.B. Gelen auf Basis von Carbopol[®]-Typen oder anderen Polymerverbindungen, wie z.B. Polyvinylpyrrolidon und Cellulosederivaten möglich.

Zur herkömmlichen Applikation auf der Haut oder Schleimhaut lassen sich übliche Emulsionen, Gele, Salben, Cremes oder mischphasige bzw. amphiphile Emulsionssysteme (Öl/Wasser-Wasser/Öl-Mischphase) sowie Liposomen und Transfersomen anführen. Als Hilfs- bzw. Trägerstoffe eignet sich beispielsweise Natriumalginat als Gelbildner zur Herstellung einer geeigneten Grundlage oder Cellulosederivate, wie z.B. Guar- oder Xanthangummi, anorganische Gelbildner, wie z.B. Aluminiumhydroxide oder Bentonite (sog. thixotrope Gelbilder), Polyacrylsäurederivate, wie z.B. Carbopol[®], Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Cellulose oder Carboxymethylcellulose. Weiterhin kommen amphiphile nieder- und höhermolekulare Verbindungen sowie Phospholipide in Betracht. Die Gele können entweder als Hydrogele auf Wasserbasis oder als hydrophobe Organogelee, beispielsweise auf Basis von Gemischen nieder- und hochmolekularer Paraffinkohlenwasserstoffe und Vaseline vorliegen.

Als Emulgatoren lassen sich anionische, kationische oder neutrale Tenside, beispielsweise Alkaliseifen, Metallseifen, Aminseifen, sulfurierte und sulfonierte Verbindungen, Invertseifen, hohe Fettalkohole, Partialfettsäureester des Sorbitans und Polyoxyethylensorbitans, z.B. Lanette-Typen, Wollwachs, Lanolin oder andere synthetische Produkte zur Herstellung der Öl/Wasser- und/oder Wasser/Öl-Emulsionen einsetzen.

Die hydrophilen Organogelee können beispielsweise auf Basis hochmolekularer Polyethylenglykole zubereitet werden. Diese gelartigen Formen sind abwaschbar. Als Lipide in Form fett- und/oder öl- und/oder wachsartiger Komponenten zur Herstellung der Salben, Cremes oder Emulsionen werden Vaseline, natürliche

oder synthetische Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, z.B. als Mono-, Di- oder -Triglyceride, Paraffinöl oder vegetabilische Öle, gehärtetes Rizinusöl oder Kokosöl, Schweinefett, synthetische Fette, z.B. auf Capryl-, Caprin-, Laurin- und Stearinsäurebasis wie z.B. Softisan[®] oder Triglyceridgemischen wie Miglyol[®] eingesetzt.

Zur Einstellung des pH-Wertes können osmotisch wirksame Säuren und Laugen , z.B. Salzsäure, Citronensäure, Natronlauge, Kalilauge, Natriumhydrogencarbonat, ferner Puffersysteme, wie z.B. Citrat, Phosphat, Tris-Puffer oder Triethanolamin verwendet werden.

Zur Erhöhung der Stabilität können noch Konservierungsmittel, wie z.B. Methyl- oder Propylbenzoat (Parabene) oder Sorbinsäure hinzugesetzt werden.

Als weitere topisch applizierbare Formen lassen sich Pasten, Puder oder Lösungen erwähnen. Die Pasten enthalten als konsistenzgebende Grundlagen oft lipophile und hydrophile Hilfsstoffe mit sehr hohem Feststoffanteil.

Die Puder oder topisch applizierbare Pulver können zur Erhöhung der Dispersität sowie des Fließ- und Gleitvermögens sowie zur Verhinderung von Agglomeraten, z.B. Stärkearten, wie Weizen- oder Reisstärke, flammendisperses Siliziumdioxid oder Kieselerden, die auch als Verdünnungsmittel dienen, enthalten.

Als nasale Applikationsformen dienen Nasentropfen oder Nasensprays. In diesem Zusammenhang können auch Vernebler oder Nasencreme oder -salbe zur Verwendung gelangen.

Nasenspray oder Trockenpulverzubereitungen sowie Dosieraerosole eignen sich darüber hinaus auch zur systemischen Verabreichung der Wirkstoffe.

Diese Druck- bzw. Dosieraerosole und Trockenpulverzubereitungen können inhaliert bzw. insuffliert werden. Derartige Verabreichungsformen haben auch für die direkte, regionale Applikation in der Lunge oder Bronchien und Kehlkopf bzw. für die lokale Applikation eine gewisse Bedeutung erlangt. Dabei können die

Trockenpulverzusammensetzungen beispielsweise als Wirkstoff-Softpellets, als Wirkstoff-Pulvermischung mit geeigneten Trägerstoffen, wie z.B. Lactose und/oder Glukose formuliert werden. Für die Inhalation oder Insufflation eignen sich übliche Applikatoren, die sich zur Behandlung des Nasen-, Mund- und/oder Rachenraums eignen. Die Wirkstoffe lassen sich auch mittels eines Ultraschallvernebelungsgerätes applizieren. Als Treibgase für Aerosol-Sprühformulierungen bzw. Dosieraerosole eignen sich z.B. Tetrafluorethan oder HFC 134a und/oder Heptafluorpropan oder HFC 227, wobei nichtfluorierte Kohlenwasserstoffe oder andere bei Normaldruck und Raumtemperatur gasförmige Treibmittel, wie z.B. Propan, Butan oder Dimethylether bevorzugt sein können. Anstelle der Dosieraerosole lassen sich auch treibgasfreie, manuelle Pumpsysteme verwenden.

Zweckmäßigerweise können die Treibgasaerosole auch oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Isopropylmyristat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Sorbitantriöleat, Lecithine oder Sojalecithin.

Für die regionale Applikation in situ sind z.B. Lösungen zur Instillation, beispielsweise zur transurethralen Verabreichung bei Blasen Tumoren oder Genitaltumoren, oder zur Perfusion bei Lebertumoren oder anderen Organcarcinomen geeignet.

Die jeweils geeigneten Arzneiformen lassen sich in Einklang mit den Rezepturvorschriften und Verfahrensweisen auf der Basis pharmazeutisch-physikalischer Grundlagen, wie sie beispielsweise in den folgenden Handbüchern beschrieben und in den vorliegenden Erfindungsgegenstand im Hinblick auf die Herstellung der jeweils geeigneten Arzneimittel eingeschlossen sind:

Physical Pharmacy (A.N. Martin, J. Swarbrick, A. Cammarata), 2nd Ed., Philadelphia Pennsylvania, (1970), dt. Ausgabe: Physikalische Pharmazie, (1987), 3. Auflage, Stuttgart;
 R. Voigt, M. Bornschein, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, Weinheim, (1984), 5. Auflage;
 P.H. List, Arzneimittelformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1985), 4. Auflage;
 H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, (1991), 2. Auflage;

- A.T. Florence, D. Attwood, Physicochemical Principles of Pharmacy, The Maximillan Press Ltd., Hongkong, (1981);
- L.A. Trissel, Handbook on Injectable Drugs, American Society of Hospital Pharmacists, (1994), 8. Auflage;
- Y.W. Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, (1987);
- K.E. Avis, L. Lachmann, H.A. Liebermann, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volum 2, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, (1986);
- B.W. Müller, Controlled Drug Delivery, Paperback APV, Band 17, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1987);
- H. Asch, D. Essig, P.C. Schmidt, Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1984);
- H.A. Liebermann, L. Lachman, J.B. Schwartz, Pharmaceutical Dosage forms: Tablets, Volume 1, Marcel Dekker Inc. New York, 2. Auflage (1989);
- D. Chulin, M. Deleuil, Y. Pourcelot, Powder Technology and Pharmaceutical Processes, in J.C. Williams, T. Allen, Handbook of Powder Technology, Elsevier Amsterdam - London - New York - Tokyo, (1994);
- J.T. Carstensen, Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster - Basel, (1993).

HERSTELLUNGSBEISPIELE für ARZNEIMITTEL

1. Injektionstherapeutika**a) Parenterale Lösung**

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß	
verwendeter Wirkstoff	5,000 g
Natriumhydrogenphosphat	5,000 g
Natriumtartrat	12,000 g
Benzylalkohol	7,500 g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000 ml

Die Lösung wird nach dem üblichen Verfahren hergestellt, sterilisiert und in 10 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

b) Parenterale Lösung

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß	
verwendeter Wirkstoff	1,000 g
Salzsäure verdünnt	5,000 g
Natriumchlorid	6,000 g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000 ml

Die Lösung wird nach einem üblichen Verfahren durch Rühren hergestellt; durch Säurezugabe wird die Arzneiform auf einen geeigneten pH-Wert eingestellt und anschließend in 100 ml Vials abgefüllt und sterilisiert. Ein Vial enthält 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

c) Parenterale Dispersion

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß	
verwendeter Wirkstoff	10,000 g
Sojalecithin	20,000 g
gesättigte Triglyceride	100,000 g
Natriumhydroxid	7,650 g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000 ml

Der erfindungsgemäße bzw. erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff wird in den gesättigten Triglyceriden dispergiert. Dann wird unter Rühren das Sojalecithin hinzugefügt und im Anschluß daran die wäßrige Lösung von Natriumhydroxid mit anschließender Homogenisierung dazugegeben. Die Dispersion wird sterilisiert und in 10 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

d) Bioabbaubare parenterale Depotarzneiform

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß	
verwendeter Wirkstoff	10,000 g
Polymilchsäure/-glykolsäurepolymerisat	70,000 g
Polyvinylpyrrolidon	0,200 g
Gelatine	2,000 g
Sojalecithin	2,000 g
isotone Kochsalzlösung	ad 1000,000 ml

Zunächst wird der Wirkstoff über ein geeignetes Verfahren (Sprühtrocknung, Solvent-Evaporation oder Phasenseparation) in das bioabbaubare Polymer, bestehend aus Polymilch- und -glykolsäure eingeschlossen und anschließend einem Sterilisationsverfahren unterzogen. Die Partikel werden in eine 2-Kammer-Fertigspritze eingebracht, in die auch die ebenfalls steril hergestellte Hilfsstofflösung abgefüllt wird. Erst kurz vor der Applikation werden die bioabbaubaren Mikropartikel mit dem Dispersionsmittel gemischt und dispergiert. Der Inhalt einer Fertigspritze wird so bemessen, daß diese 200 mg des Wirkstoffs enthält.

e) Parenterale Dispersion zur subkutanen Instillation

Erfindungsgemäße oder erfindungsgemäß	
verwendete Verbindung	25.000 g
Sojalecithin	25.000 g
Oleum Arachidis	400.000 g
Benzylalkohol	50.000 g
Miglyole [®]	ad 1000.000 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit dem Sojalecithin in Oleum Arachidis dispergiert. Der Benzylalkohol wird in den Miglyolen[®]

gelöst und zu der Dispersion hinzugegeben. Das ganze wird sterilisiert und anschließend in Ampullen mit 2 ml Inhalt abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg Wirkstoff.

f) Parenterale Perfusionslösung

Die unter dem Beispiel b) genannte Lösung läßt sich auch zur Perfusion von beispielsweise der Leber einsetzen.

Bei Bedarf lassen sich anstelle von Ampullen mit Injektionslösung auch sogenannte Durchstechflaschen (Vials), die gegebenenfalls auch konserviert sein können, und Infusionslösungen mit einem Gehalt an einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen in üblicher Weise unter Zusatz von Puffersubstanzen zur Einstellung des physiologischen pH-Wertes bzw. der Isotonie bzw. eines für die Arzneiformung bestmöglich geeigneten pH-Wertes (Euhydrie) und gegebenenfalls weiteren erforderlichen Nährstoffen, Vitaminen, Aminosäuren, Stabilisatoren und anderen notwendigen Hilfsstoffen, eventuell in Kombination mit weiteren für die genannten Indikationen geeigneten Arzneistoffen bereitstellen.

2. Feste, peroral verabreichbare Arzneimittel

a) Tabletten

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff	10.000 g
Lactose	5.200 g
Stärke, löslich	1.800 g
Hydroxypropylmethylcellulose	900 g
Magnesiumstearat	100 g

Die obenstehenden Bestandteile werden miteinander vermischt und in konventioneller Weise kompaktiert, wobei ein Tablettengewicht von 180 mg eingestellt wird. Jede Tablette enthält 100 mg

Wirkstoff. Gewünschtenfalls werden die so erhaltenen Tabletten dragiert und mit einem Filmüberzug versehen bzw. enterisch ge-coatet.

b) Drageekerne

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff	10.000 g
hoch(röntgen)disperses Siliziumdioxid	500 g
Maisstärke	2.250 g
Stearinsäure	350 g
Ethanol	3,0 l
Gelatine	900 g
gereinigtes Wasser	10,0 l
Talkum	300 g
Magnesiumstearat	180 g

Aus diesen Bestandteilen wird ein Granulat hergestellt, das zu den gewünschten Drageekernen verpreßt wird. Jeder Kern enthält 50 mg Wirkstoff. Die Kerne lassen sich in herkömmlicher Weise zu Dragees verarbeiten. Gewünschtenfalls kann auch ein magensaftresistenter oder retardierender Filmüberzug in bekannter Weise aufgebracht werden.

c) Trinksuspension in Ampullen

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff	0,050 g
Glycerin	0,500 g
Sorbit, 70%ige Lösung	0,500 g
Natriumsaccharinat	0,010 g
Methyl-p-hydroxybenzoat	0,040 g
Aromatisierungsmittel	q.s.
steriles Wasser	q.s. ad 5 ml

Die vorstehend genannten Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Suspension vermischt und in geeignete Trinkampullen von 5 ml Inhalt abgefüllt.

d) Schwerlösliche Sublingualtablette

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff	0,030 g
---	---------

Milchzucker		0,100 g
Stearinsäure		0,004 g
Talkum purum		0,015 g
Süßungsmittel	q.s.	
Aromatisierungsmittel	q.s.	
Reisstärke	q.s. ad	0,500 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit den Hilfsstoffen unter hohem Druck zu Sublingualtabletten, günstigerweise in Oblongform, kompaktiert.

e) Weichgelatine kapsel

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff		0,050 g
Fettsäureglyceridgemisch (Miglyole [®])	q.s. ad	0,500 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit dem flüssigen Trägergemisch angeteigt und zusammen mit weiteren für die Verkapselung geeigneten Hilfsstoffen vermischt und in elastische Weichgelatine kapseln abgefüllt, die versiegelt werden.

f) Hartgelatine kapsel

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff		0,150 g
mikrokristalline Cellulose		0,100 g
Hydroxypropylmethylcellulose		0,030 g
Mannit		0,100 g
Ethylcellulose		0,050 g
Triethylcitrat		0,010 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit den Hilfsstoffen mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Mannit gemischt, mit Granulierflüssigkeit befeuchtet und zu Pellets geformt. Diese werden anschließend in einer Wirbelschichtapparatur mit einer Lösung aus Ethylcellulose und Triethylcitrat in organischen Lösungsmitteln umhüllt. Eine Hartgelatine kapsel enthält 150 mg Wirkstoff.

3. Topisch verabreichbare Arzneiformen

a) Hydrophile Salbe

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß

verwendeter Wirkstoff	0,500 g
Eucerinum [®] anhydricum	60,000 g
mikrokristallines Wachs	15,000 g
Vaselinöl	q.s. ad 100,000 g

Die vorstehend genannten Hilfsstoffe werden geschmolzen und zusammen mit dem Wirkstoff zu einer Salbe in herkömmlicher Weise verarbeitet.

b) Lipophile Salbe

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß

verwendeter Wirkstoff	10,000 g
Propylenglykol	50,000 g
Paraffin flüssig	100,000 g
Paraffinwachs	100,000 g
Vaseline	ad 1000,000 ml

Der erfindungsgemäße bzw. erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff wird in Propylenglykol bei ca. 60°C gelöst. Gleichzeitig werden die lipophilen Bestandteile bei 60-70°C aufgeschmolzen und anschließend mit der Wirkstofflösung vereint. Die Salbe wird zunächst bei 60-70°C emulgiert, anschließend auf 35-40°C unter ständigem Emulgieren abgekühlt und dann in 10 g Tuben abgefüllt. Eine Tube enthält 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

4. Inhalationstherapeutika

Weiterer Gegenstand ist eine pharmazeutische Zubereitung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie einen erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff als Base oder ein physiologisch annehmbares Salz davon zusammen mit zur Verabreichung mittels Inhalation geeigneten und dafür üblichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln enthält.

In diesem Zusammenhang besonders geeignete physiologisch annehmbare Salze der Wirkstoffe sind, wie im Syntheseteil bereits erläutert, von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitete Säureadditionssalze, wie z.B. insbesondere Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Maleat, Tartrat, Citrat, Benzoat, 4-Methoxybenzoat, 2- oder 4-Hydroxybenzoat, 4-Chlorbenzoat, p-Toluolsulfonat, Methanosulfonat, Ascorbat, Salicylat, Acetat, Formiat, Succinat, Lactat, Glutarat, Gluconat oder das Tricarballat.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffe mittels Inhalation erfolgt erfindungsgemäß auf konventionellen, für derartige Verabreichungen üblichen Wegen, z.B. in Form eines handelsüblichen Dosieraerosols oder in Kombination mit einem Spacer. Beim Dosieraerosol wird ein Dosierventil mitgeliefert, mit dessen Hilfe eine dosierte Menge der Zusammensetzung verabreicht wird. Zum Versprühen vorgesehene Zusammensetzungen können beispielsweise als wäßrige Lösungen oder Suspensionen formuliert und mittels eines Zerstäubers verabreicht werden. Aerosol-Sprühformulierungen, bei denen die Wirkstoffe entweder mit einem oder zwei Stabilisatoren in einem Treibmittel als Träger und/oder Verdünner suspensiert werden, z.B. Tetrafluorethan oder HFC 134a und/oder Heptafluorpropan oder HFC 227 können ebenfalls verwendet werden, wobei jedoch nichtfluorierte Kohlenwasserstoffe oder andere bei Normaldruck und Raumtemperatur gasförmige Treibmittel, wie Propan, Butan oder Dimethylether, bevorzugt sein können. Dabei können auch treibgasfreie manuelle Pumpsysteme oder, wie untenstehend beschrieben, Trockenpulversysteme zum Einsatz gelangen.

Zweckmäßigerweise können die Treibgasaerosole auch oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Isopropylmyristat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Sorbitantrioleat, Lecithine, Ölsäure.

Zur Verabreichung mittels Inhalation bzw. Insufflation können die Arzneimitteln mit einem Gehalt an erfindungsgemäßen Stoffen auch in Form von Trockenpulver-Zusammensetzungen formuliert werden, z.B. als Wirkstoff-Softpellets oder als Wirkstoff-Pulvermischung mit einem geeigneten Trägerstoff, wie z.B. Lactose und/oder Glucose. Die Pulverzusammensetzungen können als Ein-

maldosis oder als Mehrfachdosis formuliert und verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise mittels eines Dosieraerosols oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung verabreicht, wobei letztere als Trägersubstanz vorzugsweise Glucose und/oder Lactose enthalten.

Als Applikatoren zur Inhalation der einen oder mehrere der erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich im allgemeinen alle Applikatoren, die sich für Dosieraerosole oder eine Trockenpulver-Dosierformulierung eignen, wie z.B. für den Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum übliche Applikatoren, oder auch unter einem Treibgas zur Abgabe eines Sprays (als Dosieraerosol oder Trockenpulver-Dosierformulierung) stehende Geräte, wie sie ebenfalls für Inhalationen im Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum Verwendung finden.

Eine weitere Ausführungsform kann auch darin bestehen, daß man eine wäßrige Lösung der erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffe, die gegebenenfalls noch weitere Wirkstoffe und/oder Additive enthält, mittels eines Ultraschallverneblers appliziert.

Dosieraerosol a)

	Soll pro Hub	Pro Aerosol Gew.-%
erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff	0,500 mg	0,66
Stabilisator	0,075 mg	0,10
HFC 134a	75,500 mg	99,24

Dosieraerosol b)

	Soll pro Hub	Pro Aerosol Gew.-%
erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff	0,250 mg	0,32
Stabilisator	0,038 mg	0,05
HFC 227	79,180 mg	99,63

In den Beispielen a) und b) wird der mikronisierte Wirkstoff nach vorheriger Dispersion in einer geringen Menge Stabilisator in ein Suspensionsgefäß gegeben, in dem sich die Bulkmenge der Treibgaslösung befindet. Die entsprechende Suspension wird mittels eines geeigneten Rührsystems (z.B. Hochleistungsmischer oder Ultraschall-Mischer) so lange dispergiert, bis eine ultrafeine Dispersion entsteht. Die Suspension wird dann kontinuierlich in einer für kalte Treibmittel- oder Druckfüllungen geeignete Abfüllvorrichtung in Fluß gehalten. Alternativ kann die Suspension auch in einer geeigneten gekühlten Stabilisatorlösung in HFC 134a/227 hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele c) bis d) beschreiben die Zusammensetzung und Herstellung von Dosier-Trockenpulverformulierungen.

c) Dosier-Trockenpulverformulierung

	mg/Dosis
erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff	0,500 mg

d) Trockenpulver-Dosierformulierung

	mg/Dosis
erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff	0,500 mg
Lactose Ph.Eur.	bis zu 2,5 mg oder bis zu 5,0 mg

e) Trockenpulver-Dosierformulierung

mg/Dosis

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß

verwendeter Wirkstoff

0,250 mg

Lactose Ph.Eur.

bis zu 2,5 mg oder

bis zu 5,0 mg

Im Beispiel c) wird der Wirkstoff nach Mikronisierung unter Zugabe von Wasserdampf als Pellets mit einem MMAD zwischen 0,1 und 0,3 mm Durchmesser formuliert und über einen Mehrdosen-Pulver-Applikator zur Anwendung gebracht.

In den Beispielen d) und e) wird der Wirkstoff mikronisiert, danach Bulkmaterial mit der Lactose in den angegebenen Mengen vermischt und anschließend in einen Mehrdosen-Pulverinhalator gefüllt.

In sämtlichen vorstehend aufgeführten Beispielen können der Wirkstoff oder die Arzneistoffe in Form der jeweils geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Salze bzw. Säureadditionssalze vorliegen, soweit je nach Fall nicht die Base bevorzugt wird.

PHARMAKOLOGISCH-EXPERIMENTELLER TEIL

1. Wachstumshemmung von menschlichen Tumorzellen

Die tumorwachstumshemmende Aktivität der Substanzen wurde in standardisierten *in vitro* Testsystemen an menschlichen Tumorzellen bestimmt. Die Substanzen ergaben in den Screening-Testen IC_{50} -Werte in einem Konzentrationsbereich von beispielsweise 0,1 nM bis 10 μ M.

Beispiel 1:

Von einem menschlichen Leberkarzinom abstammende HepG2 Zellen wurden in einer Dichte von 20 000 Zellen/ml in „12-Well“-Plastikschalen ausgebracht. Die Kultivierung erfolgte in Richters IMEM-ZO Nährmedium mit 5% fötalem Kälberserum (FCS) in einem Brutschrank mit einem Gasgemisch von 5% CO_2 und 95% Luft bei der Temperatur von 37°C. Einen Tag nach dem Ausbringen der Zellen wurde das Kulturmedium abgesaugt und durch frisches Medium ersetzt, welches die jeweiligen Konzentrationen der Testsubstanzen enthielt. Für die einzelnen Konzentrationen und die Kontrolle ohne Testsubstanz wurden jeweils Dreifachansätze gemacht.

Drei Tage nach Behandlungsbeginn wurde das Medium mit den Testverbindungen nochmals erneuert. Nach sechs Tagen Substanzinkubation wurde der Test beendet und der Proteingehalt in den einzelnen „Wells“ mit der Sulforhodamin-B-Methode bestimmt (nach P. Skehan et al.: *New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anti-cancer-Drug Screening*. *J. Natl. Cancer Inst.* 82: 1107-1112, 1990). Aus den Dosis-Wirkungskurven wurden die IC_{50} -Werte (definiert als diejenige Konzentration, durch welche das Zellwachstum um 50% gehemmt wurde) abgelesen und als vergleichendes Maß für die Aktivität der Testverbindungen angegeben.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Testsubstanz Nr.	IC ₅₀ -Wert [μ M]
29	0,6
31	0,8
32	0,5
37	0,5
47	1
158	0,2
208	0,3
227	0,6

Beispiel 2:

A549 Zellen, die von einem menschlichen Lungenkarzinom stammen, wurden in einer Dichte von 20 000 Zellen/ml in „12-Well“-Plastikschalen ausgebracht. Die Kultivierung erfolgte in Richters IMEM-ZO Nährmedium mit 5% fötalem Kälberserum (FCS) in einem Brutschrank mit einem Gasgemisch von 5% CO₂ und 95% Luft bei der Temperatur von 37°C. Einen Tag nach dem Ausbringen der Zellen wurde das Kulturmedium abgesaugt und durch frisches Medium ersetzt, welches die jeweiligen Konzentrationen der Testsubstanzen enthielt. Für die einzelnen Konzentrationen und die Kontrolle ohne Testsubstanz wurden jeweils Dreifachansätze gemacht. Drei Tage nach Behandlungsbeginn wurde das Medium mit den Testverbindungen nochmals erneuert.

Nach vier Tagen Substanzinkubation wurde der Test beendet und der Proteingehalt in den einzelnen „Wells“ mit der Sulforhodamin-B-Methode bestimmt (nach P. Skehan et al.: *New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening*. J. Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112, 1990). Aus den Dosis-Wirkungskurven wurden die IC₅₀-Werte (definiert als diejenige Konzentration, durch welche das Zellwachstum um 50% gehemmt wurde) abgelesen und als vergleichendes Maß für die Aktivität der Testverbindungen angegeben.

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Testsubstanz Nr.	IC ₅₀ -Wert [μ M]
32	0,5
60	2
87	0,5
94	2
101	0,4
138	4
215	5
234	0,1

Beispiel 3:

HT-29 Zellen, die von einem menschlichen Kolonkarzinom stammen, wurden in einer Dichte von 20 000 Zellen/ml in „12-Well“-Plastikschalen ausgebracht. Die Kultivierung erfolgte in Richters IMEM-ZO Nährmedium mit 5% fötalem Kälberserum (FCS) in einem Brutschrank mit einem Gasgemisch von 5% CO₂ und 95% Luft bei der Temperatur von 37°C. Einen Tag nach dem Ausbringen der Zellen wurde das Kulturmedium abgesaugt und durch frisches Medium ersetzt, welches die jeweiligen Konzentrationen der Testsubstanzen enthielt. Für die einzelnen Konzentrationen und die Kontrolle ohne Testsubstanz wurden jeweils Dreifachansätze gemacht. Drei Tage nach Behandlungsbeginn wurde das Medium mit den Testverbindungen nochmals erneuert. Nach vier Tagen Substanzinkubation wurde der Test beendet und der Proteingehalt in den einzelnen „Wells“ mit der Sulforhodamin-B-Methode bestimmt (nach P. Skehan et al.: *New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening*. *J. Natl. Cancer Inst.* 82: 1107-1112, 1990). Aus den Dosis-Wirkungskurven wurden die IC₅₀-Werte (definiert als diejenige Konzentration, durch welche das Zellwachstum um 50% gehemmt wurde) abgelesen und als vergleichendes Maß für die Aktivität der Testverbindungen angegeben.

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Testsubstanz Nr.	IC ₅₀ -Wert [µM]
30	0,7
35	3
38	0,4
97	0,1
119	0,2

Beispiel 4:

THP-1 Zellen, die von einer menschlichen monozytären Leukämie stammen, wurden in einer Dichte von 200 000 Zellen/ml in „96-Well“-Mikrotiterplatten mit flachem Boden ausgebracht. Die Kultivierung erfolgte in RPMI 1640 Nährmedium mit 10% fötalem Kälberserum (FCS) in einem Brutschrank mit einem Gasgemisch von 5% CO₂ und 95% Luft bei der Temperatur von 37°C. Für die einzelnen Konzentrationen und die Kontrolle ohne Testsubstanz, sowie für die Leerwerte mit Nährmedium aber ohne Zellen, wurden jeweils Dreifachansätze gemacht. Nach vier Tagen Substanzinkubation wurde in jedes einzelne „Well“ jeweils 20 µl WST-1 Reagens (Boehringer Mannheim) pipettiert. Nach 30 bis 60 Minuten Inkubation im Brutschrank bei 37°C und 5% CO₂ wurden die Lichtextinktion im ELISA-Reader bei 450 nm Wellenlänge gemessen. Die Leerwerte wurden von den übrigen Meßwerten jeweils subtrahiert. Aus den Dosis-Wirkungskurven wurden die IC₅₀-Werte (definiert als diejenige Konzentration, durch welche das Zellwachstum um 50% gehemmt wurde) abgelesen und als vergleichendes Maß für die Aktivität der Testverbindungen angegeben. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Testsubstanz Nr.	IC ₅₀ -Wert [µM]
68	0,01
87	0,02
101	0,3
119	0,02

2. Indikationen

Die Verbindungen der Formel 1 und ihre Salze ermöglichen durch ihre ausgezeichnete Hemmung des Wachstums von Tumorzellen eine therapeutische Anwendung bei malignen Erkrankungen von Menschen und Tieren. Die antineoplastische Wirkung der beschriebenen Substanzen kann zur prophylaktischen, adjuvanten, palliativen und kurativen Behandlung von soliden Tumoren, leukämischen Erkrankungen und Lymphomen, sowie zur Verringerung oder Verhinderung der Metastasenbildung bei Menschen und Tieren genutzt werden. Die therapeutische Verwendung ist zum Beispiel bei folgenden Erkrankungen möglich: Gynäkologische Tumore, Ovarialkarzinom, Hodentumor, Prostatakarzinom, Hautkrebs, Nierenkrebs, Blasen-tumor, Ösophaguskarzinom, Magenkrebs, Rektalkarzinom, Pankreaskarzinom, Schilddrüsenkrebs, Nebennierentumor, Leukämien und Lymphome, Morbus Hodgkin, Tumorerkrankungen des ZNS, Weichteilsarkom, Knochensarkom, benigne und maligne Mesotheliome, insbesondere aber Darmkrebs, Leberkrebs, Brustkrebs, Bronchial- und Lungenkarzinom, Melanom, akute und chronische Leukämien. Auch benigne papillomatöse Tumore könnten mit den genannten Substanzen in ihrem Wachstum eingeschränkt werden. Die breite Wirksamkeit der neuen Verbindungen wurde beispielhaft an sehr unterschiedlichen menschlichen Tumorzellen *in vitro* nach den in Punkt 1 beschriebenen Methoden getestet. Dabei wurden für die Verbindung Nr. 119 folgende IC₅₀-Werte erhalten:

Zell-Linie	Ursprung	IC ₅₀ -Werte [mM]
HT-29	Kolonkarzinom	0,2
A549	Lungenkarzinom	0,2
HepG2	hepatozelluläres Karzinom	0,08
THP-1	monozytäre Leukämie	0,02

Die Neuartigkeit der Verbindungen lassen bei der Wirksamkeit gegenüber den verschiedenen Tumorarten ein eigenständiges Wirkprofil erwarten. So können beispielsweise Tumore, die gegen herkömmliche Zytostatika resistent sind, durchaus noch auf die neuen Substanzen ansprechen. Desweiteren sind aufgrund ihrer

eigenständigen Charakteristik Kombinationen der neuen Verbindungen mit bekannten Pharmazeutika, die in der Chemotherapie verwendet werden, erfolgversprechend, sofern sich ihre Eigenschaften in geeigneter Weise ergänzen. Die Einbindung der neuen Strukturen in ein Therapieschema könnte zum Beispiel mit einer oder mehreren Substanzen aus den folgenden Klassen erfolgreich sein: Antimetabolite (z.B. Cytarabin, 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurin, Methotrexat), Alkylazien (z.B. Busulfan, Carmustin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Melphalan, Thiotepa), DNA-interkalierende Substanzen und Topoisomerasehemmer (z.B. Actinomycin D, Daunorubicin, Doxorubicin, Mitomycin C, Mitoxantron, Etoposid, Teniposid, Topotecan, Irinotecan), Spindelgifte (z.B. Vincristin, Navelbin, Taxol, Taxoter), hormonell aktive Wirksubstanzen (z.B. Tamoxifen, Flutamid, Formestan, Goserelin) oder andere Zytostatika mit komplexen Wirkmechanismen (z.B. L-Asparaginase, Bleomycin, Hydroxyharnstoff). So kann zum Beispiel die Interaktion der neuen Verbindungen mit einem Resistenzmechanismus für herkömmliche Zytostatika (z.B. P-Glykoprotein, MRP, Glutathion-S-Transferase, Metallothionein) resistente Tumorzellen wieder sensitiv machen.

3. Immunsupprimierende Wirkung

Viele Antitumormittel haben nicht nur auf Tumorzellen eine zytotoxische Wirkung, sondern auch auf das Blutzellsystem. Dies führt zu einer Schwächung der Immunabwehr, die wiederum gezielt eingesetzt werden kann, um z.B. die Abstoßungsreaktion nach einer Organtransplantation zu unterdrücken. Auch eine Anwendung bei immunologischen Erkrankungen (z.B. Psoriasis, Autoimmunerkrankungen) erscheint naheliegend. Um die Möglichkeit für einen therapeutischen Einsatz bei derartigen Erkrankungen zu prüfen, wurde die Substanzwirkung auf frisch isolierte Lymphozyten wie folgt getestet:

Als Lymphozytenquelle diente die Milz einer Swiss-Maus. Aus der Milzzellsuspension wurde über einen Ficollgradienten die Lymphozytenpopulation isoliert und in IMEM-ZO Kulturmedium mit 0,1% Dextran 70000 und 2% fötalem Kälberserum aufgenommen. Die Zellen wurden in einer Dichte von ca. 500000 Zellen/Well/ml in einer 12-Well Schale ausgesät, pro Well 1 ml doppelt konzentrierte Testsubstanzlösung zupipettiert und anschließend bei 37°C und 5% CO₂ im Brutschrank inkubiert. Nach 2 Tagen wurde

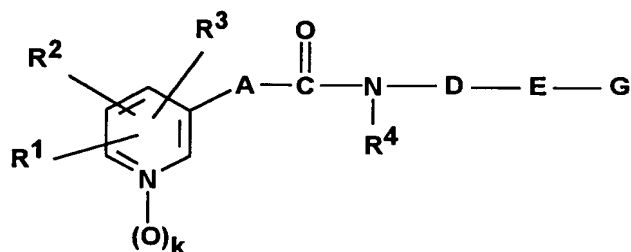
pro Well ein 1 ml-Aliquot mit jeweils 5 μ l der Fluoreszenzfarbstofflösungen von Propidiumiodid (8 mg/ml) und 3,3'-Dihexyloxacarbocyaninioidid (40 μ g/ml) versetzt und 3 min bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurden jeweils 10000 Zellen pro Probe am Durchflußzytometer vermessen und der prozentuale Anteil an vitalen Zellen in der Population bestimmt. Anhand der Dosiswirkungskurven wurden IC_{50} -Werte berechnet, die auch in der folgenden Tabelle zur Charakterisierung der einzelnen Substanzen herangezogen werden:

Testsubstanz Nr.	IC_{50} -Wert [μ M]
87	0,09
101	0,07
119	0,03

Die eigenständige Strukturklasse der neuen Verbindungen läßt auch eine Kombination mit bekannten Immunsuppressiva wie z.B. Cyclosporin A, Tacrolimus, Rapamycin, Azathioprin und Glukokortikoiden erfolgversprechend erscheinen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin
 R^1 ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Aminocarbonyl, Carboxy,

gesättigten, ein- oder mehrfach ungesättigten, verzweigt- oder geradketigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffresten wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder Cycloalkyl,

Aryl wie Phenyl oder Heteroaryl wie Pyridyl,

Alkoxy-, Cycloalkyloxy, Alkenyloxy- oder Alkynyloxy- oder Aralkyloxy wie der Benzyloxygruppe, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkanoyloxy, Alkoxy-carbonyloxy, Alkylthio, Cycloalkylthio, Alkenylthio, Alkynylthio, Aryl-oxy wie Phenoxy, Heteroaryloxy wie Pyridyloxy, Arylthio wie Phenylthio, Heteroarylthio wie Pyridylthio,

Trifluormethyl,

Hydroxyalkyl,

NR^5R^6 , wobei

R^5 und R^6 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffresten wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, oder Aryl wie Phenyl und Aralkyl wie Benzyl;

R² ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Halogen, Cyano, gesättigten Kohlenwasserstoffresten wie Alkyl, oder halogenierten Kohlenwasserstoffresten wie Trifluormethyl, Hydroxy, Alkoxy, Aralkyloxyresten wie Benzyloxy, sowie Alkanoyloxy,

wobei **R¹** und **R²** gegebenenfalls in dem Falle, daß sie unmittelbar zueinander benachbart sind, eine Brücke bilden, die ausgewählt ist aus

$-(CH_2)_4-$ und $-(CH=CH)_2-$ und $-CH_2O-CR^7R^8-O-$, wobei

R⁷ und **R⁸** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff und Alkylresten;

R³ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Halogen, gesättigten Kohlenwasserstoffresten wie Alkyl, oder halogenierten Kohlenwasserstoffresten wie Trifluormethyl, oder Hydroxyalkyl;

R⁴ ist ausgewählt aus
Wasserstoff, Hydroxy, oder ein- oder mehrfach ungesättigten, verzweigt- oder geradkettigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffresten wie Alkyl, Alkenyl, Alkinyl oder Cycloalkyl, Alkoxy und Aralkyloxy wie Benzyloxy;

k ist 0 oder 1,

A ist ausgewählt aus
Alkylen, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch geradkettige oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffreste wie Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Halogen wie Fluor, oder Aryl wie Phenyl substituiert ist,

Alkylen, worin eine Methyleneneinheit durch O, S, **NR⁹**, CO, SO oder SO₂ isoster ersetzt ist, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann und in **NR⁹** der Rest **R⁹** ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Acyl oder Alkansulfonyl;

Cycloalkylen wie 1,2-Cyclopropylen;

Alkenylen, das gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl;

Alkadienylen, das gegebenenfalls ein- bis zweifach substituiert ist durch Alkyl, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl, 1,3,5-Hexatrienylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Alkyl, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl, und

Ethinylen;

D ausgewählt ist aus

Alkylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch Alkyl, Hydroxy, oder Alkoxy;

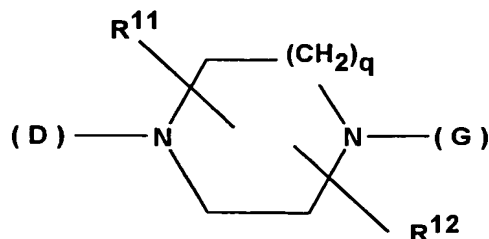
Alkenylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch Alkyl, Hydroxy, oder Alkoxy;

Alkinylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch Alkyl, Hydroxy, oder Alkoxy, sowie

Alkylen, Alkenylen oder Alkinylen, worin jeweils ein bis drei Methylenheiten durch O, S, NR^{10} , CO, SO oder SO_2 isoster ersetzt sind, wobei

R^{10} die gleiche Bedeutung wie R^9 aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist;

E



bedeutet, wobei

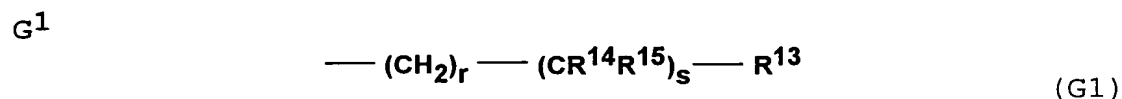
q 1, 2 oder 3 bedeutet;

R¹¹ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy, oder
Alkoxycarbonyl und

R¹² ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Alkyl oder einer zu einem Stickstoffatom un-
mittelbar benachbarte Oxogruppe, oder

R¹¹ und R¹² gegebenenfalls zusammen eine Alkylenbrücke unter
Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems bilden;

G ausgewählt ist aus G1, G2, G3, G4 oder G5, wobei



bedeutet, wobei
r die Bedeutung 0 bis 3 aufweist,

s 0 oder 1 ist;

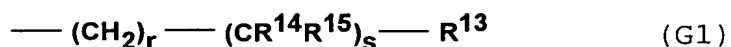
R¹³ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl;
gesättigten oder ungesättigten, vier- bis achtgliedrigen
Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten kön-
nen, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O;
Benzyl, Phenyl;
monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen
Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten kön-
nen, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O und
entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebun-
den sind;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder parti-
ell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16
Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei
die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder ei-
nen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über ei-
ne Methylengruppe erfolgen kann;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder parti-
ell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16
Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei
ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/

oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

R¹⁴ weist die gleiche Bedeutung wie **R¹³** auf, ist aber davon unabhängig ausgewählt;

R¹⁵ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, Aralkyl wie Benzyl oder Aryl wie Phenyl,
monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

mit Ausnahme von Verbindungen, in denen G die Bedeutung

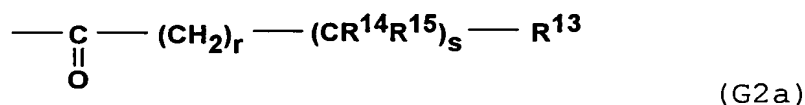


in dem Falle aufweist, daß die folgenden Substituenten gleichzeitig

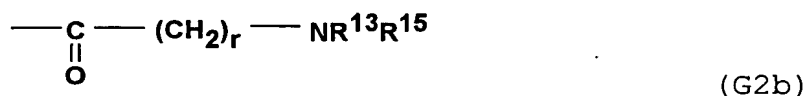
- R¹³** Pyridyl oder (ggf. Halogen-, Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethyl-substituiertes) Phenyl,
R¹⁴ Wasserstoff oder ggf. mit Halogen-, Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, und
R¹⁵ Wasserstoff bedeuten, und

- A Alkylen, ggf. substituiertes Ethenylen oder Butadienylen,
 D Alkylen oder Alkenylen sowie
 E Piperazin oder Homopiperazin und
 $s = 1$ darstellen;

G² ausgewählt ist aus



oder



wobei r und s sowie die Substituenten R^{13} bis R^{15} die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung



auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus

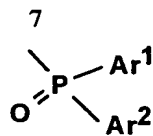
gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O, oder

gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierten oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O;

G³ die Bedeutung $\text{—}\text{SO}_2\text{—}(\text{CH}_2)_r\text{—}\text{R}^{13} \quad (\text{G3})$

aufweist, wobei r und R^{13} die vorstehende Definition haben,

G⁴ die Bedeutung



(G4)

aufweist, wobei
 Ar^1 und Ar^2 unabhängig voneinander ausgewählt sein können aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl;

G^5 die Bedeutung



(G5)

aufweist, wobei

R^{16} ausgewählt ist aus
 Trifluormethyl, Alkoxy, Alkenyloxy, und Aralkyloxy wie Benzyloxy,

wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , Ar^1 und Ar^2 bzw. in dem Ringsystem $-\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$ unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus

Halogen, Cyano, Alkyl, Halogenalkyl wie Trifluormethyl, Cycloalkyl, Aryl wie Phenyl, Arylalkyl wie Benzyl; Hydroxy, Hydroxyalkyl, Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem Alkoxy, Aralkyloxy wie Benzyloxy, Aryloxy wie Phenoxy; Mercapto, Alkylthio, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkenyl, Alkoxy-carbonyl, Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino und im Falle zweier benachbarter Reste am aromatischen Ring auch Methylendioxy, und

wobei Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in den Gruppen G^1 , G^2 und G^3 durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, die aus Hydroxy, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl, Amino, Monoalkylamino und Dialkylamino ausgewählt sind;

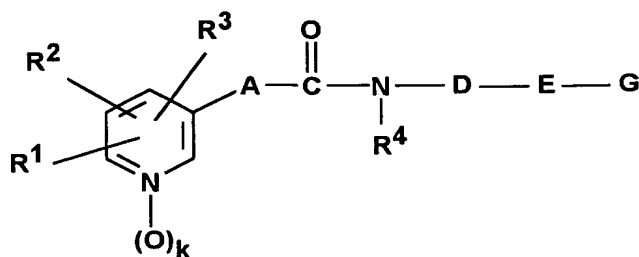
deren cis- und trans-Isomere, E- und Z-Isomere, insbesondere in dem Falle, daß A ein Cyclopropanring ist oder D eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, einschließlich der Enantiomeren, Diastereomeren und sonstiger Isomeren sowie ihrer racemischen oder nichtracemischen Mischungen und die entsprechenden

endo- und exo-Isomere für den Fall, daß das Ringsystem E bicyclisch ist;

deren Tautomere;

deren Säureadditionssalze einschließlich ihrer Hydrate und Solvate.

2. Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamide der Formel (I)



(I)

nach Anspruch 1, worin

R^1 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, Trifluormethyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_3 - C_6 -Alkenyloxy, C_3 - C_6 -Alkinyloxy, Benzyloxy, C_1 - C_7 -Alkanoyloxy, C_2 - C_7 -Alkoxycarbonyloxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, C_3 - C_6 -Alkenylthio, C_3 - C_6 -Alkinylthio, C_3 - C_8 -Cycloalkyloxy, C_3 - C_8 -Cycloalkylthio, C_2 - C_7 -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_2 - C_7 -Alkylaminocarbonyl, C_3 - C_{13} -Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Pyridyloxy, Pyridylthio, und NR^5R^6 , wobei

R^5 und R^6 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_6 -Alkinyl, Benzyl und Phenyl;

R^2 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, Benzyloxy und C_1 - C_7 -Alkanoyloxy; R^1 und R^2 bilden, wenn sie benachbart sind, gegebenenfalls eine Brücke, ausgewählt aus $-(CH_2)_4-$ und $-(CH=CH)_2-$ oder $-CH_2O-CR^7R^8-O-$, wobei

R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_1 - C_6 -Alkyl;

R^3 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, Trifluormethyl und C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl;

R^4 ist ausgewählt aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_6 -Alkinyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy und Benzyloxy;

k ist 0 oder 1,

A ist ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkylen, gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert durch C_1 - C_3 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkoxy, Fluor, oder Phenyl,

C_2 - C_6 -Alkylen, in denen eine Methyleneneinheit isoster ersetzt ist durch O, S, NR^9 , CO, SO oder SO_2 , wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht zur Amidgruppe benachbart sein kann und in NR^9 der Rest R^9 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_6 -Alkinyl, C_1 - C_6 -Acyl oder C_1 - C_6 -Alkansulfonyl,

1,2-Cyclopropylen,

C_2 - C_6 -Alkenylen, gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert durch C_1 - C_3 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkoxy, Fluor, Cyan oder Phenyl,

C_4 - C_6 -Alkadienylen, gegebenenfalls ein- bis zweifach substituiert durch C_1 - C_3 -Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl;

1,3,5-Hexatrienylen, gegebenenfalls substituiert durch C_1 - C_3 -Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl, und

Ethinylen

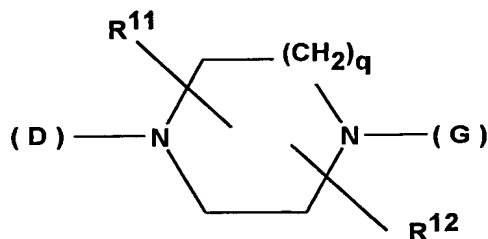
D ausgewählt ist aus
 C_2-C_{10} -Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C_1-C_6 -Alkyl, Hydroxy, oder C_1-C_6 -Alkoxy;

C_4-C_{10} -Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C_1-C_6 -Alkyl, Hydroxy, oder C_1-C_6 -Alkoxy;

C_4-C_{10} -Alkinylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C_1-C_6 -Alkyl, Hydroxy, oder C_1-C_6 -Alkoxy;
sowie

C_2-C_{10} -Alkylen, C_4-C_{10} -Alkenylen oder C_4-C_{10} -Alkinylen, in denen ein bis drei Methylenheiten isoster ersetzt sind durch O, S, NR^{10} , CO, SO oder SO_2 , wobei R^{10} die gleiche Bedeutung wie R^9 aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist;

E



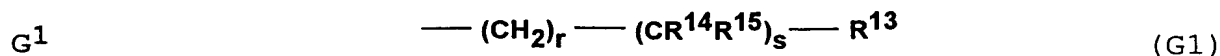
bedeutet, wobei

q die Bedeutung 1, 2 oder 3 aufweist;

R^{11} ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy, oder C_2-C_7 -Alkoxycarbonyl und

R^{12} ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe, oder R^{11} und R^{12} gegebenenfalls zusammen eine C_1-C_3 -Alkylenbrücke unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems bilden;

G ist ausgewählt aus G1, G2, G3, G4 oder G5, wobei



darstellt, und

r die Bedeutung 0 bis 3 aufweist,

s 0 oder 1 ist und

R¹³ ausgewählt ist aus
 Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl,
 C₃-C₈-Cycloalkyl;
 gesättigten oder ungesättigten, vier- bis achtgliedrigen
 Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten kön-
 nen, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O;
 Benzyl, Phenyl;
 monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen
 Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten kön-
 nen, welche ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O
 und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe ge-
 bunden sind;
 anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder parti-
 ell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16
 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei
 die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder ei-
 nen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über ei-
 ne Methylengruppe erfolgen kann;
 anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder parti-
 ell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16
 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei
 ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/
 oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen
 aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder un-
 mittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

R¹⁴ die gleiche Bedeutung wie R¹³ aufweist, jedoch davon unab-
 hängig ausgewählt ist;

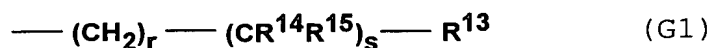
R¹⁵ ausgewählt ist aus
 Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, die aus N und/oder S und/oder O ausgewählt und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann,

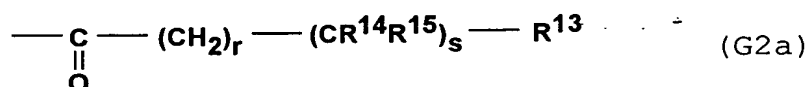
wobei G in Form von G^1 nicht die Bedeutung



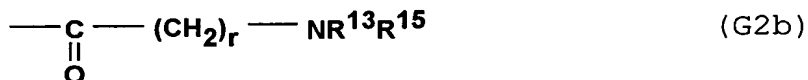
in dem Falle aufweisen kann, daß die folgenden Substituenten gleichzeitig

- R^{13} Pyridyl oder ggf. durch Halogen, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl,
- R^{14} Wasserstoff oder ggf. mit Halogen-, Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl und
- R^{15} Wasserstoff bedeuten, und
- A Alkylen, ggf. substituiertes Ethenylen oder Butadienylen,
- D Alkylen oder Alkenylen sowie
- E Piperazin oder Homopiperazin sowie
- s = 1 darstellen;

G² ausgewählt ist aus



oder



worin r und s sowie die Substituenten R^{13} bis R^{15} die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung

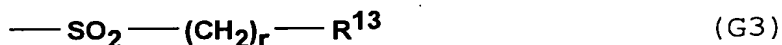


auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, der ausgewählt ist aus

gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O, oder

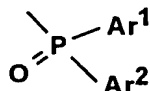
gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierten oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O;

G³



bedeutet, worin r und R^{13} die vorstehende Bedeutung aufweisen,

G⁴



(G4)

bedeutet, wobei Ar^1 und Ar^2 unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind;

G⁵— COR¹⁶(G⁵)

bedeutet, worin
 R¹⁶ ausgewählt ist aus
 Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, und Benzyl-
 oxy,

wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, Ar¹ und Ar² bzw. in dem Ringsystem — NR¹³R¹⁵ unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, die ausgewählt sind aus
 Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-
 oxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyl-
 oxy-carbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und, für zwei benachbarte Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und wobei

Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in den Gruppen G¹, G² und G³ durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, die ausgewählt sind aus
 Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl-amino);

deren cis- und trans-Isomere, E- und Z-Isomere, insbesondere in dem Falle, daß A ein Cyclopropanring ist oder D eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, einschließlich der Enantiomeren, Diastereomeren und sonstiger Isomeren sowie ihrer racemischen oder nichtracemischen Mischungen; und die entsprechenden endo- und exo-Isomere für den Fall, daß das Ringsystem E bicyclisch ist;

deren Tautomere; sowie

deren Säureadditionssalze einschließlich ihrer Hydrate und Solvate.

3. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 und 2, worin

- R¹** ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Benzyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₅-Alkanoyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₂-C₅-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₂-C₅-Alkylaminocarbonyl, C₃-C₉-Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Pyridyloxy, und NR⁵R⁶, wobei
- R⁵ und R⁶** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff und C₁-C₆-Alkyl;
- R²** ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;
- R³** ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Halogen und C₁-C₆-Alkyl;
- R⁴** ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy und Benzyloxy;
- k** die Bedeutung 0 oder 1 aufweist,
- A** ausgewählt ist aus
C₁-C₆-Alkylen, das gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Fluor oder Phenyl,
- C₂-C₆-Alkylen, worin eine Methyleneinheit isoster durch O, S, NR⁹, CO oder SO₂ ersetzt ist, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann und in NR⁹ der Rest R⁹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Acyl oder Methansulfonyl;
- 1,2-Cyclopropylen;

C₂-C₆-Alkenylen, das gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Fluor, Cyan oder Phenyl;

C₄-C₆-Alkadienylen, das gegebenenfalls ein- bis zweifach substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl;

1,3,5-Hexatrienylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan, und

Ethinylen;

D

ausgewählt ist aus

C₂-C₁₀-Alkylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl oder Hydroxy;

C₄-C₁₀-Alkenylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl oder Hydroxy;

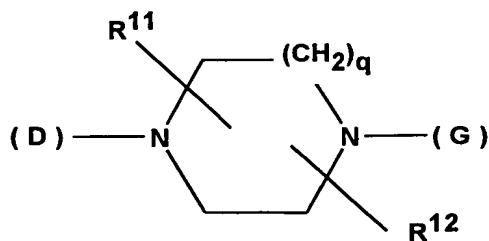
C₄-C₁₀-Alkinylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl oder Hydroxy; sowie

C₂-C₁₀-Alkylen, C₄-C₁₀-Alkenylen oder C₄-C₁₀-Alkinylen, worin jeweils ein bis drei Methylenheiten isoster ersetzt sind durch O, S, NR¹⁰, CO, SO oder SO₂, wobei

R¹⁰

die gleiche Bedeutung wie R⁹ aufweist, jedoch unabhängig davon ausgewählt ist;

E



bedeutet, worin

q

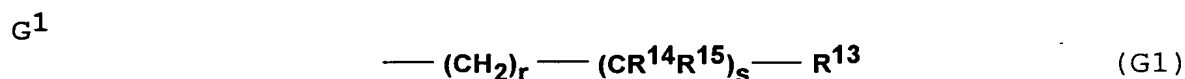
die Bedeutung 1, 2 oder 3 aufweist;

R¹¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy, oder C₂-C₇-Alkoxycarbonyl und

R¹² ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer zu einem Stickstoffatom benachbarten Oxogruppe, oder

R¹¹ und **R¹²** gegebenenfalls zusammen eine C₁-C₃-Alkylenbrücke unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems bilden;

G aus G₁, G₂, G₃, G₄ oder G₅ ausgewählt ist, wobei



bedeutet, worin

r 0 bis 2 und

s 0 oder 1 bedeuten;

R¹³ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl; Benzyl, Phenyl;

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, welche ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;

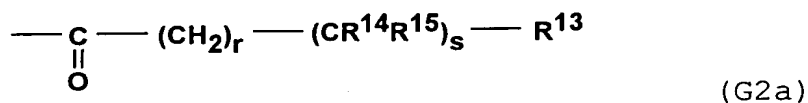
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

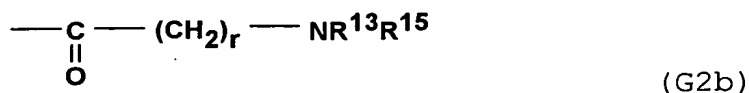
R¹⁴ die gleiche Bedeutung wie **R¹³** aufweist, jedoch unabhängig davon ausgewählt ist;

R¹⁵ ausgewählt ist aus
 Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl;
 monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, die aus N und/oder S und/oder O ausgewählt und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;
 anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;
 anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

G² ausgewählt ist aus



oder



wobei **r** und **s** und die Substituenten **R¹³** bis **R¹⁵** die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung



auch ein über das Stickstoffatom verknüpfter Stickstoff-Heterocyclus sein kann, der ausgewählt ist aus

gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O, oder

gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierten oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, die ausgewählt sind aus N und/oder S und/oder O;

G³

bedeutet, worin r und R^{13} die vorstehende Bedeutung haben,

G⁴

bedeutet, worin Ar^1 und Ar^2 unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind;

G⁵

bedeutet, worin R^{16} ausgewählt ist aus Trifluormethyl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Alkenyloxy}$, und Benzoyloxy, und wobei

aromatische Ringsysteme in den Substituenten R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , Ar^1 und Ar^2 bzw. in dem Ringsystem $\text{---NR}^{13}\text{R}^{15}$ unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen, die ausgewählt sind aus

Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-oxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyl-oxy-carbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und, für im Falle zweier benachbarter Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy,

wobei Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in den Gruppen G¹, G² und G³ substituiert sein können durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxy-carbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkylamino).

4. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß

R¹ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Benzyloxy, C₁-C₅-Alkanoyloxy, Methylthio, Ethylthio, Methoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Carboxy, Phenoxy und Phenylthio;

R² ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy;

R³ ausgewählt ist aus

Wasserstoff und Halogen;

R⁴ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Allyl, Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy;

k 0 oder 1 bedeutet,

A ausgewählt ist aus

C₁-C₆-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy oder Fluor;
C₂-C₆-Alkylen, in denen eine Methylen-einheit isoster ersetzt ist durch O, S, CO oder SO₂, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann;

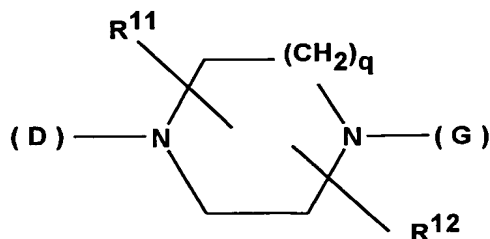
C₂-C₆-Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy und/oder Fluor;

C₄-C₆-Alkadienylen, gegebenenfalls substituiert durch C₁-C₃-Alkyl oder ein oder zwei Fluoratome;

1,3,5-Hexatrienylen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor;

- D ist ausgewählt aus
 C₂-C₈-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Methyl oder Hydroxy;
 C₄-C₈-Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Methyl oder Hydroxy;
 C₄-C₈-Alkinylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Methyl oder Hydroxy; und
 C₂-C₈-Alkylen, C₄-C₈-Alkenylen oder C₄-C₈-Alkinylen, worin jeweils ein bis drei Methylenheiten durch O, S, NH, N(CH₃), N(COCH₃), N(SO₂CH₃) CO, SO oder SO₂ isoster ersetzt sind, wobei

- E die Bedeutung



aufweist, worin

- q 1 oder 2 bedeutet;

- R¹¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Hydroxymethyl oder Carboxy, und

- R¹² ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer zu einem Stickstoffatom benachbarten Oxogruppe;

- G ausgewählt ist aus G1, G2, G3, G4 oder G5, wobei

G¹ die Bedeutung $\text{---}(\text{CH}_2)_r\text{---}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_s\text{---R}^{13}$ (G1)
aufweist, worin

r 0 bis 2 und

s 0 oder 1 bedeuten;

R¹³ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl;
Benzyl, Phenyl;

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenem Benzocyclobutyl, Indanyl, Indenyl, Oxoindanyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Oxotetrahydronaphthyl, Biphenylenyl, Fluorenyl, Oxofluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroanthryl, Dioxodihydroanthryl, Phenanthryl, Dihydrophenanthryl, Oxodihydrophenanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Oxodibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl, Oxodihydrodibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocyclooctenyl, Tetrahydrodibenzocyclooctenyl oder Oxotetrahydrodibenzocyclooctenyl;

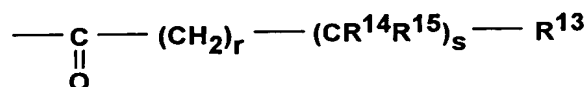
direkt oder über eine Methylengruppe gebundenem Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Imidazothiazolyl, Benzofuryl, Dihydrobenzofuryl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Oxoindolinyl, Dioxoindolinyl, Benzoxazolyl, Oxobenzoisoxazolyl, Benzooisoxazolyl, Oxobenzoisoxazolyl, Benzothiazolyl, Oxobenzthiazolyl, Benzoisothiazolyl, Oxobenzoisothiazolyl, Benzoimidazolyl, Oxobenzoimidazolyl, Indazolyl, Oxoindazolyl, Benzofurazanyl, Benzothiadiazolyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Oxodihydrooxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Oxodihydrothiazolopyridyl, Isothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Oxodihydroimidazopyridyl, Pyrazolopyridyl, Oxodihydropyrazolopyridyl, Thienopyrimidinyl, Chromanyl, Chromanonyl, Benzopyranyl, Chromonyl, Chinolyl, Isochinolyl,

Dihydrochinolyl, Oxodihydrochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Oxotetrahydrochinolyl, Benzodioxanyl, Chinoxalanyl, Chinazolanyl, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Tetrahydrocarbazolyl, Oxotetrahydrocarbazolyl, Pyridoindolyl, Acridinyl, Oxodi-hydroacridinyl, Phenanthridinyl, Dihydrophenanthridinyl, Oxodihydrophenanthridinyl, Dibenzoisochinolyl, Dihydrodibenzoisochinolyl, Oxodihydrodibenzoisochinolyl, Phenothiazinyl, Dihydrodibenzooxepinyl, Oxodihydrodibenzooxepinyl, Benzocycloheptathienyl, Oxobenzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Oxodihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Oxodihydrodibenzothiepinyl, Octahydrodibenzothiepinyl, Dibenzoozepinyl, Dihydrodibenzoozepinyl, Oxodihydrodibenzoozepinyl, Octahydrodibenzoozepinyl, Benzocycloheptapyridyl, Oxobenzocycloheptapyridyl, Pyridobenzoozepinyl, Dihydropyridobenzoozepinyl, Oxodihydropyridobenzoozepinyl, Dihydropyridobenzodiazepinyl, Dihydrodibenzoxazepinyl, Dihydropyridobenzooxepinyl, Dihydropyridobenzooxazepinyl, Oxodihydropyridobenzooxazepinyl, Dihydrodibenzothiazepinyl, Oxodihydrodibenzothiazepinyl, Dihydropyridobenzothiazepinyl oder Oxodihydropyridobenzothiazepinyl;

R¹⁴ gleichbedeutend mit R¹³ ist, aber davon unabhängig ausgewählt;

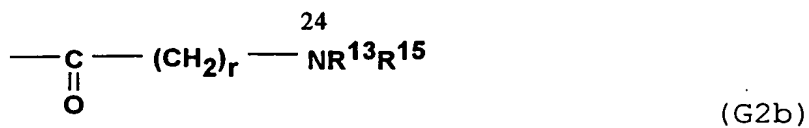
R¹⁵ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl;
direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Indolyl, Benzooxazolyl, Benzothiazolyl, Benzoimidazolyl, Chromanyl, Chinolyl oder Tetrahydrochinolyl;

G² ausgewählt ist aus



(G2a)

oder

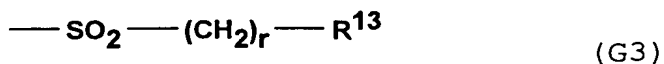


wobei r und s und die Substituenten R^{13} bis R^{15} die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung



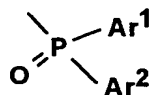
den über das Stickstoffatom verbundenen Ring des Azetidins oder eines der folgenden Reste darstellt: Pyrrolidin, Piperidin, (1H)-Tetrahydropyridin, Hexahydroazepin, (1H)-Tetrahydroazepin, Octahydroazocin, Pyrazolidin, Piperazin, Hexahydrodiazepin, Morpholin, Hexahydrooxazepin, Thiomorpholin, Thiomorpholin-1,1-dioxid, des 5-Aza-bicyclo-[2.1.1]hexan, 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 7-Aza-bicyclo-[2.2.1]heptan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]heptan, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan, 9-Aza-bicyclo[3.3.1]nonan, Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroisochinolin, (1H)-Tetrahydrochinoxalin, (4H)-Dihydrobenzooxazin, (4H)-Dihydrobenzothiazin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[c]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol, (10H)-Dihydroacridin, (10H)-Dihydrophenanthridin, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanon, (10H)-Phenoxazin, (10H)-Phenothiazin, (5H)-Dibenzoazepin, (5H)-Dihydrodibenzoazepin, (5H)-Octahydrodibenzoazepin, Dihydrobenzo[d,e]isochinolin, (5H)-Dihydrodibenzodiazepin, (5H)-Benzo[b]pyrido[f]azepin, (5H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[f]azepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]oxazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]thiazepin, (5H)-Tetrahydrodibenzoazocin, (11H)-Dihydrobenzo[e]pyrido[b]-1,4-diazepin-6-on oder (11H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[e]-1,4-diazepin-5-on.

G^3



bedeutet, wobei r und R^{13} die vorstehende Bedeutung aufweisen,

G⁴ die Bedeutung



(G4)

aufweist, wobei
Ar¹ und Ar² unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind;

G⁵ die Bedeutung



(G5)

aufweist, wobei
R¹⁶ ausgewählt ist aus
Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, und Benzyloxy,

wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-oxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyl-oxy-carbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und im Falle zweier benachbarter Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und wobei

Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in den Gruppen G¹, G² und G³ durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino.

5. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 - 4, worin

R¹ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Methylthio, Ethylthio, Carboxy und Phenoxy;

R² ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Chlor und Methyl;

R³ Wasserstoff bedeutet;

R⁴ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, und Hydroxy;

k 0 bedeutet,

A ausgewählt ist aus
C₂-C₆-Alkylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch Hydroxy oder Fluor;

C₂-C₆-Alkylen, worin eine Methyleneneinheit isoster ersetzt ist durch O, S, oder CO, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann;

C₂-C₆-Alkenylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch C₁-C₃-Alkyl und/oder Fluor;

C₄-C₆-Alkadienylen;

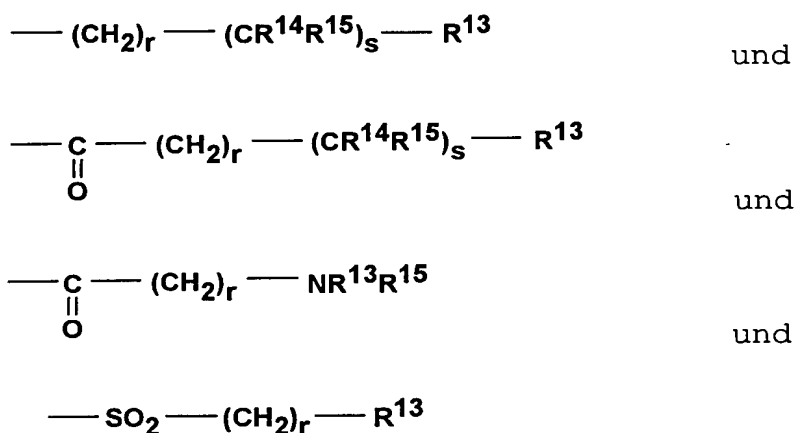
D ausgewählt ist aus
C₂-C₈-Alkylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Methyl oder Hydroxy;

C₄-C₈-Alkenylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy;

C₄-C₈-Alkinylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy;

C₂-C₈-Alkylen, C₄-C₈-Alkenylen oder C₄-C₈-Alkinylen, worin eine Methyleneneinheit jeweils isoster ersetzt ist durch O, NH, N(CH₃), CO oder SO₂, oder eine Ethylengruppe isoster ersetzt ist durch eine Gruppe NH-CO bzw. CO-NH, oder eine Propylengruppe isoster ersetzt ist durch eine Gruppe NH-CO-O bzw. O-CO-NH;

- E ausgewählt ist aus
Piperazin oder Hexahydro-1,4-diazepin (Homopiperazin), wobei der Ring ggf. durch ein oder zwei Methylgruppen und/oder durch eine einem Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe substituiert sein kann;
- G ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₃-C₈-Cycloalkyl, Methoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Trifluoracetyl, Diphenylphosphinoyl, oder einer Gruppe



worin r die Bedeutung 0 oder 1 aufweist,

s 0 oder 1 ist,

R^{13} ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Methyl, Benzyl, Phenyl;

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Indanyl, Indenyl, Oxindanyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Fluorenyl, Oxofluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroanthryl, Dioxodihydroanthryl, Phenanthryl, Dihydrophenanthryl, Oxodihydrophenanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl, Oxodihydrodibenzocycloheptenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Imidazothiazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Oxoin-

dolinyll, Dioxoindolinyll, Benzooxazolinyll, Oxobenzoxazolinyll, Benzothiazolinyll, Oxobenzothiazolinyll, Benzoimidazolinyll, Oxobenzoimidazolinyll, Indazolinyll, Oxoindazolinyll, Benzofurazanyll, Benzotriazolinyll, Oxazolopyridyl, Oxodihydrooxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Oxodihydrothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Oxodihydroimidazopyridyl, Chromanyl, Chromanonyll, Benzopyranyl, Chromonyll, Chinolyl, Isochinolyl, Oxodihydrochinolinyll, Tetrahydrochinolyl, Oxotetrahydrochinolinyll, Benzodioxanyll, Chinazolinyll, Carbazolyl, Acridinyll, Dihydroacridinyll, Oxodihydroacridinyll, Dihydrophenanthridinyll, Dihydrobenzoisochinolinyll, Phenothiazinyll, Dihydrodibenzooxepinyll, Benzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Oxodihydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzoazepinyll, Oxodihydrodibenzoazepinyll, Octahydrodibenzoazepinyll, Benzocycloheptapyridyl, Dihydropyridobenzodiazepinyll oder Dihydrodibenzothiazepinyll;

R¹⁴ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Methyl, Benzyl, Phenyl;

R¹⁵ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl;
direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Furyll, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Benzofuryll, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyll, Benzooxazolyl, Benzothiazolyl, Benzoimidazolyl, Chromanyl, Chinolyl oder Tetrahydrochinolyl;

wobei die Gruppierung — **NR¹³R¹⁵** einen über das Stickstoffatom verbundenen Ring eines der Reste aus der Reihe Pyrrolidin, Piperidin, Hexahydroazepin, Piperazin, Hexahydrodiazepin, Morpholin, Hexahydrooxazepin, Thiomorpholins, 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]heptan, Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroisochinolin, (4H)-Dihydrobenzooxazin, (4H)-Dihydrobenzothiazin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, (10H)-Dihydroacridin, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanon, (10H)-Dihydrophenanthridin, (1H)-Dihydrobenzo[d,e]isochinolin,

(10H)-Phenothiazin, (5H)-Dibenzo[b,f]azepin, (5H)-Dihydrodibenzo[b,f]azepin, (5H)-Dihydrodibenzo[c,e]azepin, (5H)-Dihydrodibenzodiazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepin, (5H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[3,2-f]azepin und (11H)-6-oxodihydrobenzo[e]pyrido[3,2-b][1,4]diazepin darstellt, und wobei

aromatische Ringsysteme in den Substituenten unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkylamino) und, im Falle zweier benachbarter Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und

wobei Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe G, substituiert sein können durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino.

6. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 - 5, worin

R¹ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Fluor, Methyl, Trifluormethyl, Ethylthio;

R², R³ und R⁴ jeweils Wasserstoff bedeuten;

k die Bedeutung 0 aufweist,

A ausgewählt ist aus
Ethylen, Propylen oder Butylen, die jeweils gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy oder ein oder zwei Fluor-
atome; oder

OCH₂, SCH₂;

Ethenylen oder 1,3-Butadienylen;

- D ausgewählt ist aus
C₂-C₆-Alkylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch
Hydroxy;

C₄-C₆-Alkenylen;

C₄-C₆-Alkinylen; oder

C₂-C₆-Alkylen, C₄-C₆-Alkenylen oder C₄-C₆-Alkinylen, worin
ein oder zwei Methylenheiten durch O, NH, CO oder SO₂
isoster ersetzt sind;

- E ausgewählt ist aus
Piperazin oder Hexahydro-1,4-diazepin;

- G ausgewählt ist aus
Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Diphenylmethyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Naphthylmethyl, Fluorenyl, Fluorenylmethyl, Anthrylmethyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl;

Furylmethyl, Thienylmethyl, Thiazolylmethyl, Pyridylmethyl, Benzothienylmethyl, Chinolylmethyl, Phenylthienylmethyl, Phenylpyridylmethyl, Benzocycloheptapyridinyl, Dihydrobenzocycloheptapyridinyl, Dihydrodibenzooxepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzoazepinyl, Dihydrobenzopyridodiazepinyl;

Formyl, Acetyl, Pivaloyl, Phenylacetyl, Diphenylacetyl, Diphenylpropionyl, Naphthylacetyl, Benzoyl, Naphthoyl, Oxofluorenylcarbonyl, Oxodihydroanthrylcarbonyl, Dioxodihydroanthrylcarbonyl,

Furoyl, Pyridylacetyl, Pyridylcarbonyl, Chromonylcarbonyl, Chinolylcarbonyl;

Phenylaminocarbonyl, Naphthylaminocarbonyl, Tetrahydronaphthylaminocarbonyl, Dibenzylaminocarbonyl, Benzylphenylaminocarbonyl, Diphenylaminocarbonyl, Indolinyl-N-

carbonyl, Isoindolin-N-carbonyl, Tetrahydrochinolinyl-N-carbonyl, Carbazolyl-N-carbonyl, Tetrahydrobenzoazepinyl-N-carbonyl, Dihydrodibenzoazepin-N-carbonyl, Dihydrobenzopyridoazepinyl-N-carbonyl, Oxodihydrobenzopyridoazepinyl-N-carbonyl;

Methansulfonyl, Tolylsulfonyl, Naphthylsulfonyl, Chinolinsulfonyl und

Diphenylphosphinoyl,

wobei aromatische Ringsysteme unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen, die ausgewählt sind aus Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-oxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyl-oxy-carbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und, im Falle zweier benachbarter Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und wobei

Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe G durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino oder Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino.

7. Verbindungen gemäß Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form der folgenden Stoffe vorliegen:

N-[4-(4-Diphenylmethylnpiperazin-1-yl)-3-hydroxybutyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[3-(4-Diphenylmethylnpiperazin-1-yl)-propoxy]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

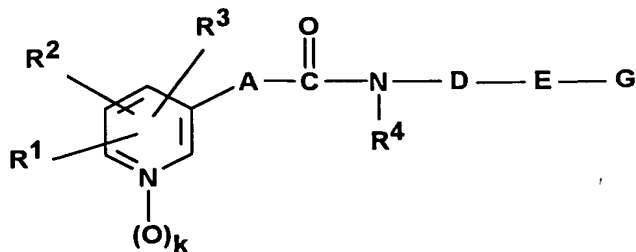
N-[4-(4-Diphenylmethylnpiperazin-1-yl)-4-oxo-butyl]-3-pyridin-3-yl-acryl-amid;

N-[3-(4-Diphenylmethylnpiperazin-1-sulfonyl)-propyl]-3-pyridin-3-yl-acryl-amid;

N-{2-[2-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-ethoxy]-ethyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-(4-{4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-but-2-ynyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{4-[4-(4-Carboxyphenyl-phenylmethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-(4-{4-[(4-Aminophenyl)-phenylmethyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{4-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2-(pyridin-3-yloxy)-acetamid;
 N-{5-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{6-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 3-Pyridin-3-yl-N-{4-[4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-acrylamid;
 3-Pyridin-3-yl-N-{4-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-acrylamid;
 N-{4-[4-(Naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-propionamid;
 N-[5-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-pentyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-[6-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-acetamid;
 N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-penta-2,4-diensäureamid;
 N-{4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-propionamid;
 N-{5-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{6-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-5-(pyridin-3-yl)-penta-2,4-diensäureamid;
 N-{4-[4-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-propionamid;

N-{2-[4-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-[4-(4-Diphenylacetylpiperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-[4-(4-Benzoylpiperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{4-[4-(2-Aminobenzoyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{4-[4-(4-Carboxybenzoyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{4-[4-(Biphenyl-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{4-[4-(9-Oxo-9H-fluoren-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{4-[4-(Furan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{4-[4-(Naphthalin-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-propionamid;
 N-{4-[4-(Diphenylaminocarbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{4-[4-(Naphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-[4-(4-Diphenylphosphinonyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-[4-(4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 N-{4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid.

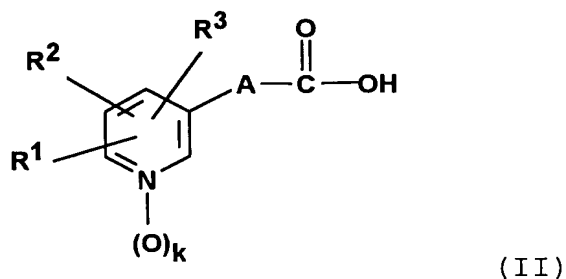
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach den Ansprüchen 1 - 7 gemäß der Formel (I)



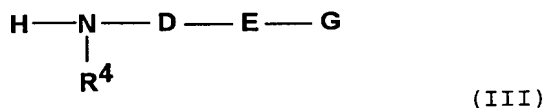
(I)

dadurch gekennzeichnet, daß

(A) Carbonsäuren der Formel (II),



worin R^1 , R^2 , R^3 , A und k die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, oder deren reaktiven Derivate, insbesondere deren Säurechloride oder aktivierte Ester, ggf. in Gegenwart von Kondensationsmitteln mit Verbindungen der Formel (III)



worin D, E, G und R^4 wie in Anspruch 1 definiert sind, in Form der jeweiligen freien Base oder des jeweiligen Säureadditionssalzes, vorzugsweise in einem oder mehreren inerten LösemitteIn, bei einer Temperatur zwischen -40°C und 180°C ggf. in Anwesenheit einer Hilfsbase umgesetzt werden, oder nach der Verfahrensvariante

(B) die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I) nach den Ansprüchen 1 - 7 in der Weise dargestellt werden, daß als Ausgangsprodukte Stoffe der Formel (I), worin G Wasserstoff bedeutet, mit einer Verbindung der Formel (IV) umgesetzt werden,



worin G die in den Ansprüchen 1 - 7 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat und L eine jeweils geeignete Abgangsgruppe oder reaktive Gruppe ist, oder nach der Verfahrensvariante

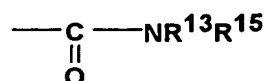
(B1) Verbindungen der Formel (I), in denen G mit Ausnahme von Wasserstoff die Bedeutung von G¹ gemäß Definition in Anspruch 1 hat, außer nach Methode (A) auch dadurch herstellbar sind, daß Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff bedeutet, mit einem geeigneten Alkylierungsmittel bzw. Arylierungsmittel der vorstehenden Formel (IV) umgesetzt werden, worin G einen definitionsgemäßen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest bedeutet und die Austrittsgruppe L ein reaktives Derivat eines Alkohols wie ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Iod, oder einen Sulfonsäure-ester, wie eine Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, Benzolsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, p-Brombenzolsulfonyloxy-, m-Nitrobenzolsulfonyloxygruppe oder eine endständige Epoxidgruppe als reaktive Gruppe darstellt, wobei diese Umsetzung bevorzugt in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur je nach Reaktivität der Edukte zwischen 0°C und 180°C erfolgt, oder nach der Verfahrensvariante

(B2) Verbindungen der Formel (I), worin G einen Acylrest, einen Carbamoylrest, einen Sulfonylrest oder einen Phosphinoylrest gemäß Definition nach Anspruch 1 darstellt, in der Weise hergestellt werden, daß Stoffe der Formel (I), worin G die Bedeutung Wasserstoff aufweist, mit einer Carbonsäure, Carbaminsäure, Sulfonsäure bzw. Phosphinsäure der Formel (V)



worin G einen definitionsgemäßen Acylrest, Carbamoylrest, Sulfonylrest oder Phosphinoylrest bedeutet, oder deren reaktionsfähigen Derivaten, umgesetzt werden, wobei die Umsetzung der reaktiven Derivate mit den Verbindungen (I), worin G Wasserstoff bedeutet, vorzugsweise in Gegenwart von Hilfsbasen in Lösemitteln und unter Bedingungen, wie sie im Verfahren (A) beschrieben sind erfolgt; oder nach der Verfahrensvariante

(B3) Verbindungen der Formel (I), in denen G einen Carbamoylrest gemäß der Definition (G2b) mit $r = 0$ in Form der Gruppe

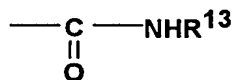


bedeutet, in der Weise dargestellt werden, daß Verbindungen der Formel (I), in welchen G Wasserstoff bedeutet, mit einem Carbonylgruppenüberträger zu einem Zwischenprodukt umgesetzt und nachfolgend, ohne Reinigung oder Isolierung des Zwischenprodukts, direkt mit einem primären oder sekundären Amin der Formel (VI),

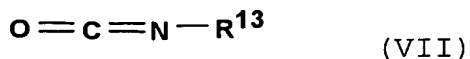


worin R^{13} und R^{15} bzw. die Gruppe $-\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$ die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweisen, vorzugsweise in einem absoluten, inerten Lösemittel in Gegenwart eines tertiären organischenamins als Hilfsbase zur Reaktion gebracht werden, und anschließend die Verbindung (VI) in stöchiometrischer Menge oder im Überschuß als Lösung oder in Substanz hinzugefügt und die Reaktion zu Ende geführt wird, wobei die Reaktionstemperaturen bei der ersten Teilreaktion zwischen -40°C und 50°C und bei der zweiten Teilreaktion zwischen 0°C und 150°C liegen, oder nach der Verfahrensvariante

(B4) Verbindungen der Formel (I), worin G einen Carbamoylrest gemäß der Definition (G2b) mit $r = 0$ und $\text{R}^{15} = \text{Wasserstoff}$ in Form der Gruppe



bedeutet, in der Weise dargestellt werden, daß Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin G Wasserstoff bedeutet, mit einem Isocyanat der Formel (VII),



worin R^{13} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist, in einem absoluten, inerten Lösemittel bei einer Temperatur von -20°C bis 150°C zur Reaktion gebracht werden.

9. Stoff oder Stoffgemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers oder in einem entsprechenden Diagnostizierverfahren.

10. Stoff oder Stoffgemisch nach Anspruch 9 zur Anwendung in einem therapeutischen oder diagnostischem Verfahren, dadurch **gekennzeichnet**, daß die therapeutische Anwendung im Zusammenhang mit cancerostatischer oder cytostatischer oder immunsuppressiver Behandlung oder abnormem Zellwachstum bzw. Verhinderung der Metastasenbildung bzw Proliferierung steht, gegebenenfalls in Verbindung mit geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Hilfs- und Trägerstoffen und/oder einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen.

11. Verwendung eines oder mehrerer Stoffe nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers bei den im vorstehenden Anspruch 10 genannten medizinischen Indikationen, **einschließlich** aller Verbindungen, die gemäß Definition in Anspruch 1 und 2 ausgenommen sind.

12. Arzneimittel mit einem Gehalt an einem oder mehreren Wirkstoffen nach den Ansprüchen 1 bis 7, gegebenenfalls in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger neben toxikologisch unbedenklichen Hilfsstoffen ggf. in Kombination mit anderen Wirkstoffen.

13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem oder mehrerer Ansprüche 1 bis 7 einschließlich aller Stoffe, die gemäß Definition in Anspruch 1 und 2 und der jeweils davon abhängigen Ansprüche ausgenommen sind, mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Hilfsstoffen zur fertigen Arzneiform verarbeitet werden.

14. Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß es in fester, peroral verabreichbaren Form als Tablette, Kapsel, Dragee, oder als flüssige, peroral verabreichbare Lösung, Suspension, Brausetablette, in Form von Tabs oder Sachets, gegebenenfalls in retardierter und/oder magensaftresister Form vorliegt.

15. Arzneimittel nach Anspruch 12 oder 14, dadurch **gekennzeichnet**, daß es in Form eines geeigneten Injektions- oder Infusionspräparates zusammen mit geeigneten, pharmazeutisch an-

nehmbaren Träger- und Hilfsstoffen, gegebenenfalls in retardierter Form bzw. als parenterale Depotarzneiform oder Implantat vorliegt oder in die Form eines Konzentrates, Pulvers oder Lyophilisates gebracht ist und gegebenenfalls das parenterale Verdünnungsmittel getrennt davon in der Packung konfektioniert ist, wobei jeweils unmittelbar vor Gebrauch die Vermischung der beiden Komponenten miteinander oder des Wirkstoffes mit einem üblichen parenteral applizierbaren Verdünnungsmittel erfolgt.

16. Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß es in Form eines Inhalationstherapeutikums, beispielsweise in Form eines Sprays zusammen mit geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Treibmitteln, Träger- und Hilfsstoffen vorliegt.

17. Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß es in Form eines transdermalen therapeutischen Systems zur systemischen Behandlung vorliegt.

18. Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß es in Form eines gastrointestinalen therapeutischen Systems (GITS) zur systemischen Behandlung vorliegt.

19. Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß es in Form einer Salbe, Suspension, Emulsion, eines Balsams, Pflasters oder in Form einer äußerlich applizierbaren Lösung vorliegt.

20. Arzneimittel nach Anspruch 16 zur Verabreichung mittels Dosieraerosol oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung.

21. Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß es in Form einer rektal, genital oder transurethral verabreichbaren Emulsionen, einer Lösung, einer liposomalen Lösung, eines Implantats, Suppositoriums oder einer Kapsel vorliegt.

22. Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß es in Form von nasal, otologisch oder ophthalmologisch applizierbaren Zubereitungen vorliegt.

23. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 12 oder 14, dadurch **gekennzeichnet**, daß es in bukkal applizierbarer Form vorliegt.

24. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 12 und 14 bis 16, dadurch **gekennzeichnet**, daß eine Dosiseinheit zur Einzelverabreichung 0,001 oder 0,01 bis 2,0 mg bzw. 0,1, 1, 2, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 100, 200, 300, 500, 600, 800, 1000, 2000, 3000, 4000 oder 5000 mg Wirkstoff nach den Ansprüchen 1 bis 7, 9 und 10 enthält.

25. Arzneimittel nach Anspruch 16, dadurch **gekennzeichnet**, daß der pharmazeutisch annehmbare Träger und/oder Verdünnungsmittel ein Treibgasaerosol ist.

26. Arzneimittel nach Anspruch 16 oder 25, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Treibgasaerosol Tetrafluorethan und/oder Heptafluorpropan bzw. Propan, Butan oder Dimethylether oder deren Gemische ist.

27. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 16, 25 oder 26, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Treibgasaerosol oberflächenaktive Hilfsstoffe enthält.

28. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 12 oder 16, dadurch **gekennzeichnet**, daß es als Trockenpulver-Dosierformulierung Glucose und/oder Lactose enthält.

29. Stoff oder Stoffgemisch nach einem der Ansprüche 9 oder 10, dadurch **gekennzeichnet**, daß die therapeutische Anwendung in Kombination mit einem weiteren Zytostatikum oder Immunsuppressivum erfolgt.

30. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 12 und 14 bis 28, dadurch **gekennzeichnet**, daß es in Kombination mit einem weiteren Zytostatikum oder Immunsuppressivum, gegebenenfalls in Form getrennter Dosiseinheiten in der Arzneipackung, vorliegt.

31. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I) nach den Ansprüchen 1 - 6 und gemäß Anspruch 7 einschließlich von Verbindungen, die gemäß Definition

in Anspruch 1 und 2 ausgenommen sind, zur zytostatischen bzw. cancerostatischen oder immunomodulatorischen bzw. immunsuppressiven Behandlung, gegebenenfalls in Kombination mit einem weiteren Zytostatikum oder Immunosuppressivum und/oder weiteren für diese Indikationen geeigneten Arzneistoffen.